РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 23 (8) 2018
издается с 1996 г.

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, WoS, EBSCO

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 4,084
импакт-фактор (2016) 0,713

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: *www.elibrary.ru*

Архив номеров: *www.roscardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm*

Правила публикации авторских материалов:
www.roscardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Арина Барлова
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.
Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР *Шляхто Е. В.* (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галявич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревишвили А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА *Покровский С. Н.* (Москва)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР *Морозова Е. Ю.*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ *Таратухин Е. О.*

ШЕФ-РЕДАКТОР *Родионова Ю. В.*

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР *Рыжова Е. В.*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалевский П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Олейников В. Э. (Пенза)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Першуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)
Жильбер Массад (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Поповичи (Молдова)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Маргус Виигимаа (Эстония)

Адрес Редакции:
115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Издательство:
ООО “Силицея-Полиграф”
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 23 (8) 2018

founded in 1996

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 4,084
Impact-factor (2016) 0,713

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
www.roscardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: *www.roscardio.ru/ru/subscription.html*

Open Access

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

Advertising department Arina Barlova
Tel.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Distribution department Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.
Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

EDITOR-IN-CHIEF
Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

ASSOCIATE EDITORS
Alekyan B. G. (Moscow)
At'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjavich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Koziolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)
Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Ryazan)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE *Pokrovskyi S. N.* (Moscow)
SENIOR EDITOR *Morozova E. Yu.*
EXECUTIVE SECRETARY *Taratukhin E. O.*
MANAGING EDITORS *Rodionova Yu. V.*
Ryzhova E. V.

ADVISORY BOARD
Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshkevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Oleynikov V. E. (Penza)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskyi S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD
Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazahstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям	5	Address to the readers
НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ		**CLINICAL MEDICINE NEWS**
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	6	Clinical medicine updates: a review of international news
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		**ORIGINAL ARTICLES**
Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Зотиков А. Е., Клесарева Е. А., Абдулгамидов М. М., Ежов М. В., Покровский А. В., Покровский С. Н. Повышенный уровень липопротеида(а) как предиктор сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации артерий нижних конечностей	7	*Tmojan N. A., Afanasieva O. I., Zotikov A. E., Klesareva E. A., Abdulgamidov M. M., Ezhov M. V., Pokrovsky A. V., Pokrovsky S. N.* Raised level of lipoproteide(a) as a predictor of cardiovascular complication post revascularization of the lower extremeties arteries
Клесарева Е. А., Афанасьева О. И., Кононова Е. В., Уткина Е. А., Ежов М. В., Балахонова Т. В., Афанасьева М. И., Покровский С. Н. Повышенный титр IgM аутоантител к липопротеиду(а) как антиатерогенный фактор у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией	13	*Klesareva E. A., Afanasieva O. I., Kononova E. V., Utkina E. A., Ezhov M. V., Balakhonova T. V., Afanasieva M. I., Pokrovsky S. N.* Raised IgM autoantibody titer to lipoproteide(a) as antiatherogenic factor in severe hypercholesterolemia patients
Рагино Ю. И., Стрюкова Е. В., Мурашов И. С., Полонская Я. В., Волков А. М., Каштанова Е. В., Кургузов А. В., Чернявский А. М. Ассоциация факторов свертывания крови с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях	21	*Ragino Yu. I., Striukova E. V., Murashov I. S., Polonskaya Ya. V., Volkov A. M., Kashtanova E. V., Kurguzov A. V., Chernjavskii A. M.* Association of coagulation factors with the presence of unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries
ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ		**GENETICS IN CARDIOLOGY**
Сметнев С. А., Мешков А. Н., Климушина М. В., Гаврилова Н. Е., Ершова А. И., Киселева А. В., Метельская В. А., Драпкина О. М. Ассоциация вариантов нуклеотидной последовательности гена *ADIPOQ* с плазменным уровнем адипонектина, степенью выраженности коронарного атеросклероза и частотой сердечно-сосудистых заболеваний	25	*Smetnev S. A., Meshkov A. N., Klimushina M. V., Gavrilova N. E., Ershova A. I., Kiseleva A. V., Metelskaya V. A., Drapkina O. M.* Association of the variants of nucleotide sequence of the gene *ADIPOQ* with plasmatic level of adiponectin, the grade of coronary atherosclerosis severity and rate of cardiovascular diseases
Балацкий А. В., Самоходская Л. М., Бойцов С. А., Ткачук В. А. Ассоциация молекулярно-генетических факторов с признаками нестабильности атеросклеротических поражений	32	*Balatsky A. V., Samokhodskaya L. M., Boytsov S. A., Tkachuk V. A.* Association of molecular genetic factors with the signs of aterosclerotic plaques instability
КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ		**CLINIC AND PHARMACOTHERAPY**
Ланкин В. З., Тихазе А. К., Коновалова Г. Г. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности	39	Lankin V. Z., Tikhaze A. K., Konovalova G. G. The influence of hypolipidemic therapy on the level of modified low density lipoproteides
Шукиль Л. В., Кореннова О. Ю., Подольная С. П., Приходько Е. П. Клинико-экономическая эффективность программно-целевого метода в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и проведенным чрескожным коронарным вмешательством. “Продолжать, нельзя прекращать”	45	*Shukil L. V., Korennova O. Yu., Podolnaya S. P., Prikhodko E. P.* Clinical economy efficacy of targeted approach to acute coronary syndrome patients management with percutaneous intervention

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ | **EXPERIMENTAL STUDY**

Иванощук Д. Е., Рагино Ю. И., Шахтшнейдер Е. В., Михайлова С. В., Фишман В. С., Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Чернявский А. М., Мурашов И. С., Воевода М. И.
Анализ дифференциальной экспрессии матриксных металлопротеиназ в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках методом полногеномного секвенирования рнк: пилотное исследование
52
Ivanoschuk D. E., Ragino Yu. I., Shakhtshneider E. V., Mikhailova S. V., Fishman V. S., Polonskaya Ya. V., Kashtanova E. V., Chernyavsky A. M., Murashov I. S., Voevoda M. I.
Analysis of differential expression of matrix metalloproteases in stable and unstable atherosclerotic lesions by a method of full genome sequencing of rna: pilot study

Филатова А. Ю., Потехина А. В., Рулева Н. Ю., Радюхина Н. В., Арефьева Т. И.
Влияние аторвастатина и розувастатина у пациентов с атеросклерозом на показатели клеточного иммунитета и на активацию лейкоцитов *in vitro*
59
Filatova A. Yu., Potekhina A. V., Ruleva N. Yu., Radyukhina N. V., Arefieva T. I.
The influence of atorvastatin and rosuvastatin in atherosclerosis on the parameters of cellular immunity and *in vitro* leucocyte activation

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | **METHODS OF STUDY**

Метельская В. А.
Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели
65
Metelskaya V. A.
Multimarker diagnostic panels for atherosclerosis

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ | **LITERATURE REVIEWS**

Julius U., Tselmin S., Bornstein S. R.
Аферез липопротеидов: вчера, сегодня, завтра
74
Julius U., Tselmin S., Bornstein S. R.
Lipoprotein apheresis: yesterday, today, tomorrow

Кобалава Ж. Д., Киякбаев Г. К.
Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов?
79
Kobalava Zh. D., Kiyakbaev G. K.
Type 2 diabetes and cardiovascular complications: is it possible to improve prognosis by glucose lowering therapy?

Ершова А. И., Бойцов С. А., Драпкина О. М., Балахонова Т. В.
Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска
92
Ershova A. I., Boytsov S. A., Drapkina O. M., Balakhonova T. V.
Ultrasound markers of premanifest atherosclerosis of carotid and femoral arteries in assessment of cardiovascular risk

Афанасьева О. И., Ежов М. В., Покровский С. Н.
Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела — как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов
99
Afanasieva O. I., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.
Antisense oligonucleotides and therapeutical monoclonal antibodies as a basement for novel biological lipidlowering drugs

ИНФОРМАЦИЯ | **INFORMATION**

110

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | **CLINICAL GUIDELINES**

Рабочая группа по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS)
Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года (текст доступен в электронной версии)
113
The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)
2017 Esc focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with eacts (text is available in electronic version)

Рабочая группа по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества сосудистых хирургов (ЕОСХ).
Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017 (текст доступен в электронной версии)
164
The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)
2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) (text is available in electronic version)

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2018):
http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines

Дорогие читатели!

Перед Вами восьмой номер “Российского кардиологического журнала”, тема которого — атеросклероз, атеротромбоз и заболевания периферических артерий. Мы старались сделать этот номер интересным, полезным и содержательным для вас. Насколько нам это удалось — судить вам, уважаемым читателям...

Хорошо известно, что основы наших знаний о патогенезе атеросклероза и создание основ “липидной гипотезы” в начале прошлого века принадлежат нашим соотечественникам, русским ученым — Николаю Николаевичу Аничкову, Семену Сергеевичу Халатову и их сотрудникам, которые работали в Санкт-Петербурге. Их работы входят в число немногих принципиальных открытий в области медицины, поэтому они заслуженно получили международное признание и не случайно, что одной из самых престижных премий Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society — EAS) является премия имени Н. Н. Аничкова. С 2007 года Премия Н. Н. Аничкова была присуждена 11 ученым (к сожалению, до сегодняшнего дня пока нет ни одного Лауреата из России).

Позже в Ленинграде в институте экспериментальной медицины творческим коллективом под руководством советского ученого Анатолия Николаевича Климова был проведен цикл работ по изучению различных аспектов возникновения атеросклероза. В знак признания работ школы А. Н. Климова наше Российское кардиологическое общество учредило Премию его имени.

Авторами статей номера являются: биохимики, молекулярные и клеточные биологи, общие и медицинские генетики, химики, физики, физиологи врачи-исследователи, кардиологи, практикующие врачи общей практики, сосудистые хирурги, специалисты по экстракорпоральным методам лечения, организаторы здравоохранения. Это связано с тем, что проблема атеросклероза и его осложнений является мультидисциплинарной, в которой работают специалисты разных специальностей и успех возможен лишь при совместном мозговом штурме таких экспертов.

В настоящее время область находится в стадии накопления материала, окончание которой неизбежно приведет к появлению прорывов в нашем понимании основ молекулярно-клеточных механизмов возникновения и развития атеросклеротических поражений в сосудах различных бассейнов, созданию новых методов биохимической, клеточной и инструментальной диагностики, принципиально новых методов лечения, новых поколений лекарств.

В номер включены оригинальные статьи, посвященные: изучению различных аспектов фундаментальных основ атеросклероза, его диагностики и лечению, новым факторам риска, генетическим и биохимическим маркерам, связи атеросклероза с воспалением и тромбозом, методам экспериментальной и инструментальной диагностики, возможным механизмам действия гиполипидемических препаратов, а также обзоры литературы, которые позволят вам быть в курсе последних, происходящих в области событий.

На международном уровне эти проблемы ежегодно обсуждаются на конгрессах EAS (www.eassociety.org) и раз в три года на конгрессах Международного общества атеросклероза (IAS — www. athero. org). Вы найдете в этом номере новости с последних Конгрессов этих Обществ — 86-го Конгресса EAS, проходившего 5-8 мая в Лиссабоне, и XVIII Симпозиума IAS, проходившего 9-12 июня в Торонто.

14 сентября 2018 года в Новосибирске пройдет XI ежегодная научно-практическая конференция российского Национального общества по изучению атеросклероза (НОА www.noatero.ru) “Проблема атеросклероза. Перспективы 21 века”, приуроченная к чествованию 90-летнего юбилея академика РАН Юрия Петровича Никитина. Приглашаем всех желающих принять участие в этой конференции.

В настоящее время экспертами НОА завершается работа по подготовке новой версии Национальных клинических рекомендаций “Семейная гиперхолестеринемия”, с которой мы ознакомим вас в ближайшее время.

Надеюсь, что вам удастся почерпнуть из этого номера новую для вас как научную, так и полезную в работе практикующего врача информацию. Живите дольше и чувствуйте себя лучше.

Успехов.

профессор, д.б.н.
Лауреат премий: Правительства РФ, Европейского общества гемафереза и гемотерапии, им. А. Н. Климова Российского кардиологического общества
Покровский Сергей Николаевич

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторы из Великобритании (Draper, et al., 2018) оценивали целесообразность рутинной торакальной эхокардиографии пациентам с бессимптомными шумами в области сердца при аускультации. Для этого было создано специальное подразделение "Клиника шумов". На популяции 175 пациентов с шумами в сердце при трансторакальной эхокардиографии патология была выявлена у 30%, тогда как уже при аускультации — у 26%. Аускультация проводилась практикующим кардиологом и научным сотрудником. Оба показали высокую чувствительность выявления патологии, 91% и 83%, соответственно, и 100% специфичность. Напротив, у лиц с отсутствием каких-либо аускультативных признаков патологии она не была выявлена и на эхокардиографии. Авторы заключают, что подразделение по аускультации шумов может быть более экономичной альтернативой эхокардиографическим исследованиям клапанов.

(По данным: *Heart BMJ, 2018*)

……..

Авторы из США (Hawkinz, et al., 2018) сравнивали разные виды операций на митральном клапане. Было включено 2300 плановых пациентов, среди которых 372 проводилась роботизированная, 576 малоинвазивная и 1352 традиционная стернотомическая операция. Отличие роботизированной и малоинвазивной процедур состояло в большей длительности процедур, однако количество осложнений было сравнимо с традиционной методикой при меньшей длительности госпитализации пациентов. При роботизированном подходе в сравнении с малоинвазивным была выше частота фибрилляции предсердий, требовалось больше трансфузии крови и был более долгим период госпитализации.

(По данным: *Heart BMJ, 2018*)

……..

Американские авторы (Chen, et al., 2018) изучали недельные траектории ночного сна. Они включили 2043 участника (средний возраст 47 лет, 66% женщин) популяции латинос, у которых регистрировали как минимум 7 дней активность и сон (актиграфия), в частности, пробуждение после начала сна, дремоту днём, индекс нестабильности ночью. Показано, что высокий уровень данных показателей (т.е., частые пробуждения, дремота, нестабильный сон) являются коррелирующими факторами с ожирением и гипертензией.

(По данным: *Sleep, 2018*)

……..

Международная группа авторов (Peters, et al., 2018) изучала ортостатическую гипотензию как фактор риска деменции у стариков с артериальной гипертензией. Они включили 3121 участника старше 80 лет. Ортостатическая гипотензия определялась как падение систолического АД ⩾15 мм рт.ст. и диастолического ⩾7 мм рт.ст. в течение 2 минут после вставания из положения сидя. Также оценивались симптомы: падение, неустойчивость, ощущения в голове в течение недели до исследования. Показано, что наличие ортостатической гипотензии повышает риск когнитивного дефицита с отношением рисков 1,36, деменции с ОР 1,34. При отсутствии симптомов ортостаза ОР было выше: 1,56 для когнитивного дефицита, 1,79 для деменции.

(По данным: *Eur Heart J, 2018*)

……..

Авторы из Бразилии (Rosi, et al., 2018) изучали уровень гомоцистеина при интракраниальных аневризмах. Исследование по типу "случай-контроль" включило 180 пациентов, из которых у 142 были в анамнезе аневризмы, 38 имели диагноз мальформаций без признаков аневризм. Гипергомоцистеинемия определялась как уровень выше 15 мкмоль/л. Показано, что группа "случаев" была старше, в ней преобладали женщины, а также была выше частота гипертензии, дислипидемии и курения. Медиана уровня гомоцистеина была одинакова в обеих группах с тенденцией к более высокому его уровню в группе аневризмы. После многофакторного анализа связь уровня гомоцистеина с интракраниальными аневризмами не была получена.

(По данным: *World Neurosurg, 2018*)

……..

Международной группой авторов (Mir, et al., 2018) проведено исследование антитромботической терапии при открытом овальном окне для профилактики криптогенного инсульта у лиц моложе 60 лет. Проанализировано 10 рандомизированных исследований с общим числом больных 4416. Показано, что у лиц моложе 60 лет закрытие овального окна ведёт к существенному снижению частоты инсультов по сравнению только с антитромбоцитарной терапией и не отличается от антикоагулянтной терапии. Закрытие овального окна ведёт к повышенному риску персистирующей фибрилляции предсердий и связанных с вмешательством нежелательных явлений. Антикоагулянтная терапия, в сравнении с альтернативными подходами, повышает риск кровотечений.

(По данным: *BMJ Open, 2018*)

……..

Международная группа авторов (Nicholls, et al., 2018) сообщает о результатах применения миметического рекомбинантного аполипопротеина А1 (MDCO-216), внедрённого в липопротеиды высокой плотности, после острого коронарного синдрома. Показано, что у пациентов не произошло регресса размера бляшки по сравнению со стандартной терапией статинами.

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЛИПОПРОТЕИДА(А) КАК ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Тмоян Н. А.[1], Афанасьева О. И.[1], Зотиков А. Е.[2], Клесарева Е. А.[1], Абдулгамидов М. М.[3], Ежов М. В.[1], Покровский А. В.[2], Покровский С. Н.[1]

Цель. Липопротеид(а) (Лп(а)) является генетически обусловленным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. О роли Лп(а) в возникновении сердечно-сосудистых осложнений (ССО) после реваскуляризации артерий нижних конечностей имеющиеся данные недостаточны. Целью нашего исследования явилось изучение связи Лп(а) с возникновением ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 года наблюдения.

Материал и методы. В исследование были включены 111 пациентов (97 мужчин и 14 женщин, средний возраст 66±9 лет), которым проводилась реваскуляризация артерий нижних конечностей по поводу стенозирующего атеросклероза. ССО в течение 1 года после реваскуляризации считали возобновление перемежающей хромоты, ампутация нижней конечности, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, повторная реваскуляризация и сердечно-сосудистая смерть. Всем больным в сыворотке крови выполнено определение уровня липидов и Лп(а).

Результаты. В течение одного года после реваскуляризации артерий нижних конечностей зарегистрировано 45 (41%) ССО. В группе с повышенным уровнем Лп(а) (⩾30 мг/дл) зарегистрировано больше ССО по сравнению с группой с концентрацией Лп(а) <30 мг/дл: 31 (28%) против 14 (13%), p=0,004. Группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным показателям. Повышенная концентрация Лп(а) была ассоциирована с увеличением вероятности ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 года с относительным риском 2,1 (95% ДИ, 1,3-3,5, p=0,004). Таким образом, повышенный уровень Лп(а) являлся независимым предиктором ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей.

Заключение. При проспективном наблюдении в течение 1 года после реваскуляризации артерий нижних конечностей уровень Лп(а) ⩾30 мг/дл ассоциировался с двукратным увеличением риска развития ССО.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):7–12
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-7-12

Ключевые слова: липопротеид(а), апобелок(а), периферический атеросклероз, атеросклероз артерий нижних конечностей, сердечно-сосудистые осложнения.

Конфликт интересов: не заявлен.

[1]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; [2]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России, Москва; [3]ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Тмоян Н. А.* — аспирант отдела проблем атеросклероза института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3617-9343, Афанасьева О. И. — д.м.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Зотиков А. Е. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-1688-7756, Клесарева Е. А. — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Абдулгамидов М. М. — аспирант кафедры ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0002-2634-3533, Ежов М. В. — д.м.н., в.н.с. отдела проблем атеросклероза института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Покровский А. В. — академик РАН, профессор, ORCID: 0000-0001-7755-4317, Покровский С. Н. — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ntmoyan@gmail.com

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС $ЛНП_{корр}$ — холестерин липопротеидов низкой плотности, корригированный по уровню холестерина липопротеида(а), ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск.

Рукопись получена 23.03.2018
Рецензия получена 26.03.2018
Принята к публикации 02.01.2018

RAISED LEVEL OF LIPOPROTEIDE(A) AS A PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR COMPLICATION POST REVASCULARIZATION OF THE LOWER EXTREMETIES ARTERIES

Tmojan N. A.[1], Afanasieva O. I.[1], Zotikov A. E.[2], Klesareva E. A.[1], Abdulgamidov M. M.[3], Ezhov M. V.[1], Pokrovsky A. V.[2], Pokrovsky S. N.[1]

Aim. Lipoproteide (a) (Lpa) is a pathogenetic risk factor of cardiovascular atherosclerotic disease. On the role of Lpa in the development of cardiovascular complications (CVC) after lower limbs arteries revascularization, there is lack of data. The aim of the study was assessment of Lpa relation to CVC occurrence after revascularization of lower extremities during 1 year follow-up.

Material and methods. In the study, 111 patients were included (97 males, 14 females, mean age 66±9 y.o.), who had undergone revascularization of lower libms arteries due to atherosclerosis. As CVC during 1 year follow-up, the following were taken: recurrent intermittent claudication, lower extremity amputation, ischemic stroke, transient cerebral ischemia, non-fatal myocardial infarction, unstable angina, repeat revascularization and cardiovascular death. In all patients, in the blood serum, there were measured lipids and Lpa.

Results. Within 1 year after revascularization there were 45 (41%) CVC. In the group with raised Lpa ⩾30 mg/dL there were more CVC than in Lpa <30 mg/dL: 31 (28%) vs 14 (13%), p=0,004. Groups were comparable by the main clinical and laboratory parameters. Increased concentration of Lpa was associated with the increase of probability of CVC after revascularization during 1 year with relative risk 2,1 (95% CI 1,3-3,5; p=0,004). Hence the increased level of Lpa is an independent predictor of CVC after revascularization of lower extremities arteries.

Conclusion. In prospective study, during 1 year after revascularization the level of Lpa ⩾30 mg/dL is associated with double increase of the risk of CVC.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):7–12
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-7-12

Key words: lipoproteide (a), apoprotein (a), peripheral atherosclerosis, lower extremities atherosclerosis, cardiovascular complications.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

[1]National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; [2]Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; [3]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Tmojan N. A. ORCID: 0000-0002-3617-9343, Afanasieva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Zotikov A. E. ORCID: 0000-0002-1688-7756, Klesareva E. A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Abdulgamidov M. M. ORCID: 0000-0002-2634-3533, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Pokrovsky A. V. ORCID: 0000-0001-7755-4317, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2]. Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию липидснижающими препаратами, лечение сахарного диабета и артериальной гипертонии, а также применение антиагрегантной терапии, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) остается довольно высоким. В исследовании IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) среди 18144 пациентов после острого коронарного синдрома частота первичных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализацию, коронарная реваскуляризация, нефатальный инсульт) составила 32,7% в группе симвастатин/эзетимиб, достигшей уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) 54 мг/дл (1,4 ммоль/л) против 34,7% в группе симвастатина с уровнем ХС ЛНП 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) после медианы наблюдения 6 лет [3]. Возникает вопрос: почему треть пациентов, получивших оптимальную медикаментозную терапию, имели повторные ССО? Эти данные говорят о наличии дополнительных факторов риска ССО. Одним из нетрадиционных, но общепризнанным фактором риска ССЗ является липопротеид(а) (Лп(а)), концентрация которого определяется генетически геном *LPA* и не зависит от диеты и факторов среды, однако имеет этнические различия: выше у афроамериканцев по сравнению с другими этническими группами [4-6]. В общей популяции распространенность уровня Лп(а) ⩾50 мг/дл составляет 20% [7]. В США при исследовании 531144 лиц выявлено, что распространенность Лп(а) более 30 мг/дл составляет 35%, а более 50 мг/дл — 24% [8].

Атеросклероз артерий нижних конечностей (периферический атеросклероз) является распространенным заболеванием и более 200 млн лиц во всем мире страдают им [9]. По данным регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) частота сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации по поводу атеротромботических осложнений в течение 1 года у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей была выше, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или цереброваскулярной болезнью: 21,14%, 15,20% и 14,53%, соответственно [10, 11]. В крупном исследовании FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) среди 27564 пациентов очень высокого риска показана более высокая частота ССО у пациентов с симптомным атеросклерозом артерий нижних конечностей, чем у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемическим инсультом, но без периферического атеросклероза, в течение 2,5 лет наблюдения: 17% и 12%, соответственно [12]. Целью нашего исследования явилось изучение связи уровня Лп(а) с возникновением ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 года наблюдения.

Материал и методы

В исследование были включены 111 пациентов (97 мужчин и 14 женщин, средний возраст 66±9 лет), которым проводилась реваскуляризация артерий нижних конечностей по поводу стенозирующего атеросклероза.

У всех пациентов в сыворотке крови определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) ферментативным колориметрическим методом коммерческими наборами “Biocon” (Германия). Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда:

ХС ЛНП = ОХС — ХС ЛВП — ТГ/2,2 (ммоль/л).

Кроме того, рассчитывали уровень корригированного ХС ЛНП, учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(а):

$$\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ХС ЛНП} - 0{,}3\times\text{Лп(а)}/38{,}7,$$

где Лп(а) — концентрация Лп(а) в мг/дл [13]. Концентрацию Лп(а) измеряли при помощи иммуноферментного анализа с использованием поликлональных антител к Лп(а) [14]. Метод был валидирован относительно коммерческих наборов (Immunozym Lp(a) и TintElizeTM Lp(a)) и контрольного препарата Лп(а) (Technoclone), одобренного Международной Федерацией клинической химии.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Проводились следующие виды реваскуляризаций: баллонная ангиопластика, стентирование, шунтирование, протезирование артерий нижних конечностей и эндартерэктомия из артерий нижних конечностей (рис. 1). ССО в течение 1 года после реваскуляризации считали следующее: возобновление перемежающейся хромоты, ампутация нижней конечности, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, повторная реваскуляризация и сердечно-сосудистая смерть.

Рис. 1. Виды проведенных оперативных вмешательств в исследованной группе.
Примечание: данные представлены как абсолютное число больных (%).

Описательная статистика непрерывных количественных переменных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения при нормальном распределении данных или в виде медианы и значений 25-го и 75-го процентилей при распределении, отличном от нормального. Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Пороговое значение Лп(а), определение его чувствительности и специфичности получено при построении кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Анализ выживаемости выполнен с использованием метода Каплана-Мейера с расчетом относительного риска (ОР) ССО и с вычислением доверительных 95%-х интервалов (95% ДИ).

Результаты

Общая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1. У 74 (67%) пациентов имелась ИБС, 32 (29%) пациента перенесли инфаркт миокарда. У 66 (59%) больных диагностирован стенозирующий атеросклероз сонных артерий. У 35 (32%) пациентов в анамнезе имелось чрескожное коронарное вмешательство, у 19 (17%) — аортокоронарное шунтирование и у 32 (29%) — операции по реваскуляризации сонных артерий.

Антиагрегантная терапия проводилась у 110 (99%) пациентов, а терапия статинами — у 99 (89%) пациентов. Липидный спектр обследованных больных представлен в таблице 2.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня Лп(а): первую группу составили 54 пациента с концентрацией Лп(а) менее 30 мг/дл, вто-

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы	66±9
Мужчины	98 (88%)
Артериальная гипертония	93 (84%)
Ожирение	21 (19%)
Сахарный диабет 2 типа	19 (17%)
Курение	61 (55%)
Ишемическая болезнь сердца	74 (67%)
Перенесенный инфаркт миокарда	32 (29%)
Перенесенный ишемический инсульт	12 (11%)
Стенозирующий атеросклероз сонных артерий	66 (59%)

Примечание: данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение или абсолютное число больных (%).

Таблица 2

Липидный спектр обследованных больных

Показатель	Значение
ОХС, ммоль/л	4,7±1,1
ТГ, ммоль/л	1,7±0,8
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,4
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6±0,8
ХС ЛНП$_{корр}$, ммоль/л	2,3±0,8
Лп(а), мг/дл	31 [15; 59]

Примечание: данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение, для Лп(а) — медиана [интерквартильный интервал].

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП$_{корр}$ — холестерин липопротеидов низкой плотности, корригированный по уровню холестерина Лп(а), Лп(а) — липопротеид(а).

Таблица 3

Общая характеристика больных в зависимости от уровня Лп(а)

Показатель	Лп(а) <30 мг/дл, n=54	Лп(а) ⩾30 мг/дл, n=57
Возраст, годы	66±10	67±9
Мужчины	48 (89%)	49 (86%)
Артериальная гипертония	48 (89%)	45 (79%)
Ожирение	8 (15%)	13 (23%)
Сахарный диабет 2 типа	8 (15%)	11 (19%)
Курение	29 (54%)	32 (56%)
ОХС, ммоль/л	4,6±1,1	4,8±1,0
ТГ, ммоль/л	1,7±0,9	1,7±0,7
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,3±0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5±0,7	2,7±0,9
ХС ЛНП$_{корр}$, ммоль/л	2,4±0,7	2,2±0,8

Примечание: обозначения как в таблицах 1 и 2.

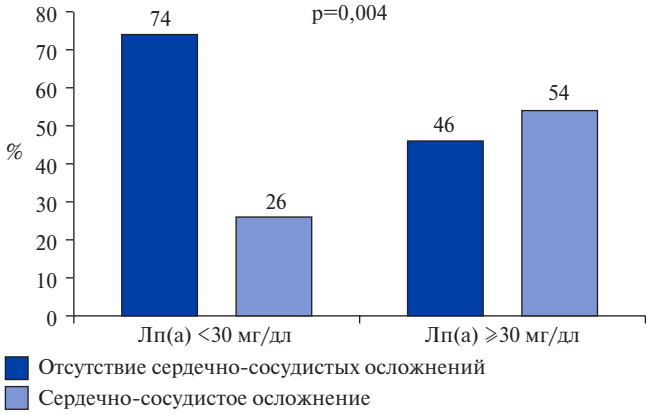


Рис. 2. Частота сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня Лп(а).
Примечание: p — уровень значимости.

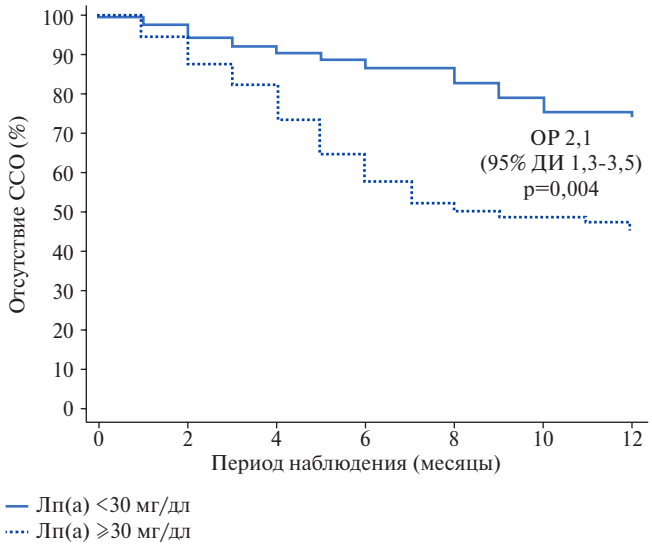


Рис. 3. Кривые выживаемости без ССО в течение 12 месяцев после реваскуляризации артерий нижних конечностей в зависимости от уровня Лп(а).
Примечание: p — уровень значимости.
Сокращения: ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

рую группу — 57 пациентов с концентрацией Лп(а) ⩾30 мг/дл. Группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным показателям (табл. 3).

В течение одного года после реваскуляризации артерий нижних конечностей среди 111 пациентов зарегистрировано 45 (41%) ССО. В группе с уровнем Лп(а) ⩾30 мг/дл зарегистрировано больше осложнений по сравнению с группой с концентрацией Лп(а) <30 мг/дл: 31 (28%) против 14 (13%), p=0,004 (рис. 2).

При проведении анализа Каплана-Мейера кривые выживаемости разошлись значимо в зависимости от уровня Лп(а) через 1 год наблюдения (рис. 3). Концентрация Лп(а) ⩾30 мг/дл связана с увеличением риска ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 года: относительный риск 2,1 (95% ДИ от 1,3 до 3,5, p=0,004).

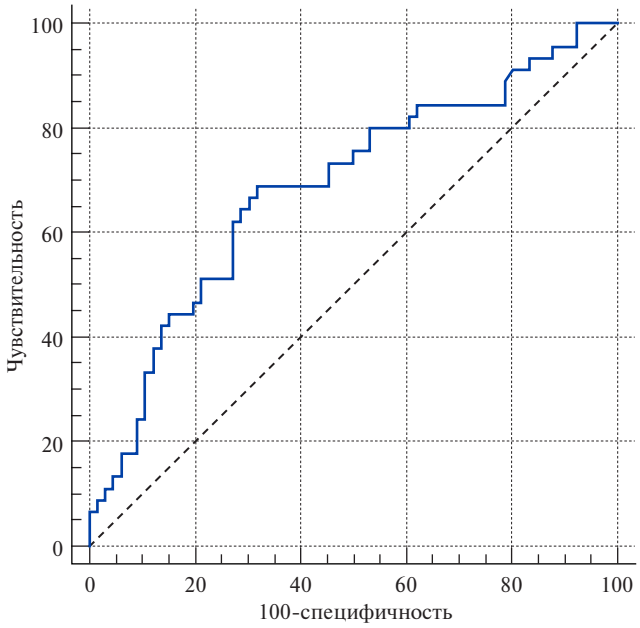


Рис. 4. Кривые операционных характеристик концентрации Лп(а) для риска развития ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей при 12-месячном наблюдении.
Примечание: площадь под кривой 0,69; 95% ДИ 0,59-0,77; p<0,001.
Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

При построении кривых операционных характеристик концентрация Лп(а) более 32 мг/дл была связана с ССО у пациентов с периферическим атеросклерозом после реваскуляризации артерий нижних конечностей с чувствительностью 72% и специфичностью 69% (рис. 4). Больные с ССО и без после реваскуляризации артерий нижних конечностей не отличались по возрасту, полу, уровню ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, частоте артериальной гипертонии, ожирения, сахарного диабета 2 типа, курения. Единственным отличительным параметром являлся уровень Лп(а). Таким образом, концентрация Лп(а) являлась независимым предиктором ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей.

Обсуждение

Распространенность периферического атеросклероза в США по данным National Health and Nutritional Examination Survey (n=2174) среди взрослых старше 40 лет составила 4,3%: 0,9% среди пациентов в возрасте 40-49 лет, 2,5% — в возрасте 50-59 лет, 4,7% — в возрасте 60-69 лет и 14,5% у лиц старше 69 лет [15]. По данным популяционного исследования, проводившегося в Швеции (n=5080), распространенность периферического атеросклероза у лиц в возрасте 60-90 лет составила 18% [16]. В Германии при общенациональном анализе отмечен рост случаев периферического атеросклероза с 2005 по 2009гг на 20,7% с 400928 до 483961 [17]. Периферический атеросклероз является одним из основных факторов риска

ССО. По данным исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) у пациентов с симптомным периферическим атеросклерозом риск ССО был выше, чем у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемическим инсультом, но без периферического атеросклероза [12]. Из 27564 пациентов 3642 (13%) имели периферический атеросклероз. Несмотря на то, что у 99% пациентов проводилась терапия статинами высокой и умеренной интенсивности в течение 2,5 лет, частота таких ССО, как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, коронарная реваскуляризация у пациентов с периферическим атеросклерозом была выше, чем без него: 17% против 12%, p<0,001. Даже в группе пациентов с периферическим атеросклерозом, получивших дополнительную гиполипидемическую терапию эволокумабом, с медианой уровня ХС ЛНП 31 мг/дл (0,8 ммоль/л) частота ССО составила 13% в течение 2,5 лет [12]. Таким образом, периферический атеросклероз представляет собой серьезную проблему в медицине и необходимы новые стратегии для профилактики и оптимального лечения данного процесса. Поиск нового биомаркера, позволяющего прогнозировать риск развития ССО, представляет большой клинический интерес.

Одним из малоизученных факторов риска ССЗ является Лп(а). Лп(а) состоит из ЛНП-подобной частицы, в которой апобелок B100 с помощью одной дисульфидной связи ковалентно связан с апобелком(а) [18]. Некоторые исследования показали, что Лп(а) является независимым предиктором ССЗ атеросклеротического генеза [19-22].

В настоящем исследовании нами было показано, что уровень Лп(а) более 30 мг/дл связан с двукратным увеличением вероятности ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 года. Согласно рекомендациям ESC/EAS по ведению пациентов с дислипидемией, рекомендуется определение концентрации Лп(а) у лиц с ранним развитием ССЗ, семейной гиперхолестеринемией, отягощенным наследственным анамнезом и/или повышенным уровнем Лп(а), повторными ССО, несмотря на оптимальную липидснижающую терапию и у лиц с риском развития фатального ССО в течение ближайших 10 лет по Score ⩾5% [23]. В настоящее время принятым пороговым уровнем Лп(а), выше которого значимо повышен риск ССЗ, является 50 мг/дл [7, 23]. В данном исследовании при построении кривых операционных характеристик (ROC-анализ) показано, что концентрация Лп(а) более 32 мг/дл связана с ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей. Результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют, что риск ССЗ увеличивается уже при уровне Лп(а) более 30 мг/дл [13, 22], в связи с чем в нашем исследовании пороговым уровнем Лп(а) считали 30 мг/дл. Также в рекомендациях Канадского сердечно-сосудистого общества по ведению пациентов с дислипидемией для профилактики ССЗ у взрослых отмечено, что пороговым уровнем Лп(а) следует считать 30 мг/дл [24].

Наши данные сопоставимы с результатами исследования, проведенного в Японии с участием 189 пациентов (средний возраст 72 года, 160 мужчин) с периферическим атеросклерозом, перенесших эндоваскулярные вмешательства на артериях аорто-подвздошного сегмента [25]. В течение времени наблюдения, медиана которого составила 33 месяца, ССО были зарегистрированы у 44 (23%) пациентов. ССО в группе пациентов с уровнем Лп(а) >40 мг/дл отмечены чаще, чем в группе с Лп(а) ⩽40 мг/дл: 45% и 15% соответственно, p<0,001. Независимыми предикторами ССО являлись повышенный уровень Лп(а) (ОР 2,8, 95% ДИ 1,4-5,5, p=0,003) и проведение программного гемодиализа (ОР 2,23, 95% ДИ 1,04-4,78, p=0,04).

Недавние исследования подтверждают, что Лп(а) является фактором риска ССО, даже у пациентов с уровнем ХС ЛНП <70 мг/дл (1,8 ммоль/л). Так, по данным исследования AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes) у пациентов, достигших уровня ХС ЛНП 65,2 мг/дл (1,7 ммоль/л), и Лп(а) ⩾50 мг/дл риск ССО (смерть, инфаркт миокарда, операции реваскуляризации) был на 89% выше по сравнению с пациентами аналогичным уровнем ХС ЛНП и Лп(а) <50 мг/дл [26]. В исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) пациенты, достигшие ХС ЛНП 55 мг/дл (1,4 ммоль/л), и с концентрацией Лп(а) ⩾21 мг/дл имели риск ССО на 71% выше по сравнению с пациентами с Лп(а) <21 мг/дл [27]. Исследование LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) показало, что у пациентов с уровнем ХС ЛНП 112 мг/дл (2,9 ммоль/л) и Лп(а) ⩾74 мг/дл риск ССО выше на 23% по сравнению с пациентами с Лп(а) <74 мг/дл и аналогичным уровнем ХС ЛНП [28]. Эти данные говорят о роли Лп(а) как независимого предиктора ССО. По данным исследования, проведенного в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии, с участием 356 пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование по поводу хронической ИБС, Лп(а) ⩾30 мг/дл и низкомолекулярный фенотип апо(а) были ассоциированы с трехкратным увеличением риска ССО в течение 15 лет после аорто-коронарного шунтирования [29].

Полученные данные говорят о важности определения концентрации Лп(а) у пациентов с периферическим атеросклерозом и необходимости дальнейших исследований по разработке лекарственных препаратов, снижающих его уровень.

Ограничениями нашего исследования являются малый объем, высокая частота ССО за год, что связано с более расширенными конечными точками в виде возврата перемежающей хромоты, ампутации нижней конечности, транзиторной ишемической атаки, нестабильной стенокардии, плановой или экстренной реваскуляризации коронарных, сонных артерий или артерий нижних конечностей, помимо нефатального инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти.

Заключение

Повышенный уровень Лп(а) ассоциируется с двукратным увеличением риска ССО в проспективном наблюдении в течение 1 года после реваскуляризации артерий нижних конечностей. Рекомендуется определять уровень Лп(а) у всех лиц с умеренным, высоким и очень высоким риском развития ССЗ. Значение Лп(а), как независимого фактора риска, должно приниматься во внимание при разработке алгоритмов по ведению пациентов с ССЗ атеросклеротического генеза, особенно, у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей. Разработка новых лекарственных препаратов, эффективно снижающих уровень Лп(а), позволит сократить риск ССО.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2015;131(4):e29-322. doi:10.1161/cir.0000000000000152.
2. Kim AS, Johnston SC. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart diseas. Circulation. 2011;124(3):314-23. doi:10.1161/circulationaha.111.018820.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/nejmoa1410489.
4. Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases. Cardiovasc Drugs Ther. 2016;30(1):87-100. doi:10.1007/s10557-016-6648-3.
5. Witztum JL, Ginsberg HN. Lipoprotein (a): Coming of age at last. J Lipid Res. 2016;57(3):336-9. doi:10.1194/jlr.e066985.
6. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). J Lipid Res. 2016;57(8):1339-59. doi:10.1194/jlr.r067314.
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J. 2010;31(23):2844-53. doi:10.1093/eurheartj/ehq386.
8. Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of Elevated Lp(a) Mass Levels and Patient Thresholds in 532 359 Patients in the United States. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(11):2239-45. doi:10.1161/atvbaha.116.308011.
9. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet. 2013;382(9901):1329-40. doi:10.1016/s0140-6736(13)61249-0.
10. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007;297(11):1197-206. doi:10.1001/jama.297.11.1197.
11. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. Three-year follow-up and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Collaborators. Eur Heart J. 2009;30(19):2318-26. doi:10.1093/eurheartj/ehp355.
12. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowerin g With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation. 2018;137(4):338-50. doi:10.1161/circulationaha.117.032235.
13. Dahlen G.H. Incidence of Lp(a) among populations. In: Scanu AM, editor. Lipoprotein(a). New York: Academic Press. 1990;151-73.
14. Afanasieva OI, Adamova IYu, Benevolenskaya GF, et al. An immunoenzyme method for determining lipoprotein(a). Bull Exp Biol Med. 1995;120(10):398-401. (In Russ.) Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф. и др. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1995;120(10):398-401. doi:10.1007/bf02444976.
15. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. Circulation. 2004;110(6):738-43. doi:10.1161/01.cir.0000137913.26087.f0.
16. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. J Vasc Surg. 2007;45(6):1185-91. doi:10.1016/j.jvs.2007.02.004.
17. Malyar N, Fürstenberg T, Wellmann J, et al. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. Eur Heart. J 2013;34(34):2706-14. doi:10.1093/eurheartj/eht288.
18. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. J Am Coll Cardiol. 2017;69(6):692-711. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.042.
19. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA. 2009;301(22):2331-9. doi:10.1001/jama.2009.801.
20. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck study. J Am Coll Cardiol. 2014;64(9):851-60. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.061.
21. Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, et al. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(12):3058-65. doi:10.1161/atvbaha.112.255521.
22. Ezhov MV, Afanas'eva OI, Benevolenskaia GF, et al. Association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with coronary and carotid atherosclerosis in CHD men. Ter Arkh. 2000;72(1):28-32. (In Russ.) Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Связь липопротеида(а) и фенотипа апобелка(а) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2000;72(1):28-32.
23. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
24. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol. 2016;32(11):1263-82. doi:10.1016/j.cjca.2016.07.510.
25. Hishikari K, Hikita H, Nakamura S, et al. Usefulness of Lipoprotein(a) for Predicting Clinical Outcomes After Endovascular Therapy for Aortoiliac Atherosclerotic Lesions. J Endovasc Ther. 2017;24(6):793-9. doi:10.1177/1526602817728068.
26. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). J Am Coll Cardiol. 2013;62(17):1575-9. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.051.
27. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). Circulation. 2014;129(6):635-42. doi:10.1161/circulationaha.113.004406.
28. Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33(12):2902-8. doi:10.1161/atvbaha.113.302479.
29. Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, et al. Lipoprotein(a) level and apolipoprotein(a) ph enotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. Atherosclerosis. 2014;235(2):477-82. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.944.

ПОВЫШЕННЫЙ ТИТР IgM АУТОАНТИТЕЛ К ЛИПОПРОТЕИДУ(А) КАК АНТИАТЕРОГЕННЫЙ ФАКТОР У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Клесарева Е. А., Афанасьева О. И., Кононова Е. В., Уткина Е. А., Ежов М. В., Балахонова Т. В., Афанасьева М. И., Покровский С. Н.

Цель. Изучить связь Лп(а), подфракций атерогенных липопротеидов и титров специфических аутоантител (аутоАт) с наличием и тяжестью поражения сонных артерий (СА) у статин-наивных пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией.

Материал и методы. В исследование были включены 133 статин-наивных пациента в возрасте от 18 до 75 лет с отсутствием клинических признаков ИБС на фоне впервые выявленной тяжелой гиперхолестеринемии (общий холестерин выше 7,5 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности более 4,9 ммоль/л) с результатами ультразвукового дуплексного сканирования СА. Всем пациентам измеряли концентрацию Лп(а), липидного спектра, субфракционный состав апоВ-100-содержащих липопротеидов и титр аутоАт против них.

Результаты. В соответствии с результатами дуплексного сканирования СА больные были разделены на две группы: контрольная группа (n=76) без атеросклероза СА, пациенты со стенозом СА 20% и выше (n=57) составили основную группу. Больные с атеросклерозом СА были старше, чем пациенты контрольной группы, по другим клиническим характеристикам и показателям липидного спектра отличий не было. Титр аутоАт класса IgM, специфичных к Лп(а) и его окисленным модификациям, был достоверно ниже в группе пациентов с атеросклерозом СА по сравнению с контрольной группой. Степень стенозирования СА у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемий была положительно связана с возрастом (r=0,24, p=0,005) и обратно — с титром аутоАт класса IgM к апоВ100-содержащим липопротеидам (r=-0,28 и r=-0,26, p<0,005). Также была выявлена прямая взаимосвязь степени стенозирования СА с подфракциями липопротеидов промежуточной плотности среднего размера (ЛПП-В) (r=0,21, p=0,032). Титр аутоАт против Лп(а) был независимым предиктором степени поражения СА вне зависимости от возраста и традиционных факторов риска по данным многофакторного регрессионного анализа. По данным ROC-анализа с наибольшей диагностической ценностью (площадь под кривой AUC =0,68) уровень аутоАт класса IgM к Лп(а) менее 0,083 лаб.ед. с чувствительностью 40% и специфичностью 88% был связан с поражением общих СА.

Заключение. У пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией Лп(а) является аутоантигеном и IgM аутоантитела к Лп(а) играют антиатерогенную роль.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):13–20
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-13-20

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеид(а), аутоантитела, иммуноглобулины М, стеноз СА.

Конфликт интересов: работа выполнена при поддержке “ООО Амджен”, “Санофи”, “АстраЗенека” и IAS/Pfizer Independent Grant.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Клесарева Е. А.* — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Кононова Е. В. — клинический ординатор института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3970-7498, Уткина Е. А. — к.х.н., с.н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-6742-5976, Ежов М. В. — д.м.н., н.с. отдела проблем атеросклероза института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Балахонова Т. В. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-7273-6979, Афанасьева М. И. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5725-3805, Покровский С. Н. — профессор, д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
hea@mail.ru

AUC — площадь под кривой, IgG — иммуноглобулины G, IgM — иммуноглобулины M, ОР — относительный риск, ROC-анализ — анализ кривых операционных характеристик, аутоАт — аутоантитела, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛПП-С, ЛПП-В, ЛПП-А — подфракции липопротеидов промежуточной плотности разного размера, ЛНП-1, ЛНП-2 — подфракции крупных липопротеидов низкой плотности, мпЛНП — подфракции мелких плотных липопротеидов низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, МДА-ЛНП — липопротеиды низкой плотности модифицированные МДА, окЛНП — Cu^{2+} окисленные ЛНП, окЛп(а) — Cu^{2+} окисленные Лп(а), ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, СА — сонные артерии, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина интима-медиа, ХС — холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНПкорр — холестерин ЛНП корригированный на ХС-Лп(а), ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Рукопись получена 20.06.2018
Рецензия получена 04.07.2018
Принята к публикации 11.07.2018

RAISED IgM AUTOANTIBODY TITER TO LIPOPROTEIDE(A) AS ANTIATHEROGENIC FACTOR IN SEVERE HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENTS

Klesareva E. A., Afanasieva O. I., Kononova E. V., Utkina E. A., Ezhov M. V., Balakhonova T. V., Afanasieva M. I., Pokrovsky S. N.

Aim. To investigate on the relation of lipoproteide(a) (Lpa), subfractions of atherogenic lipoproteides and titers of specific autoantibodies (autoAb) with the presence and severity of carotid arteries (CA) lesion in statin-naïve patients with severe hypercholesterolemia.

Material and methods. To the study, 133 statin-naïve patients included, age 18 to 75 y.o., with absent clinical signs of coronary heart disease, and with first time diagnosed severe hypercholesterolemia (total cholesterol >7,5 mM/L and/or low density lipoproteides cholesterol >4,9 mM/L) with ultrasound duplex scan data of CA. All patients underwent measurement of Lpa concentration, lipid profile, subfractional content of apoB-100-containing lipoproteides and autoAb titer against them.

Results. According to the data from duplex CA scan, patients were selected to 2 groups: control group (n=76) with no CA atherosclerosis; main group — patients with CA stenosis >20% (n=57). The participants of main group were older than controls, with no other clinical or lipid profile differences. Titre of autoAb IgM specific for Lpa and its oxidized modifications was significantly lower in CA atherosclerosis comparing to controls. The grade of CA stenosis in severe hypercholesterolemia patients positively correlated with age (r=0,24, p=0,005) and negatively — with autoAb IgM to apoB100-containing lipoproteides (r=-0,28 and r=-0,26, p<0,005). Also, a correlation found for CA stenosis grade with subfractions of intermediate density lipoproteides of moderate size (r=0,21, p=0,032). AutoAb

titre against Lpa was an independent predictor of CA lesion severity regardless the age and traditional risk factors by the data from multifactorial regression. By ROC-analysis with the highest diagnostic value (square under AUC =0,68) the level of autoAb IgM to Lpa lower than 0,083 lab. units, with sensitivity 40% and specificity 88% is related to the lesion of common CA.

Conclusion. In patients with severe hypercholesterolemia Lpa is an autoantigen, and IgM autoantibodies to Lpa play antiatherogenic role.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):13–20
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-13-20

Key words: atherosclerosis, lipoproteide (a), autoantibodies, immunoglobulines M, stenosis of carotid arteries.

Conflicts of Interest: supported by “LLC Amgen”, “Sanofi”, “AstraZeneca” and IAS/Pfizer Independent Grant.

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Klesareva E. A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Afanasieva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Kononova E. V. ORCID: 0000-0002-3970-7498, Utkina E. A. ORCID: 0000-0001-6742-5976, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Afanasieva M. I. ORCID: 0000-0002-5725-3805, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

Согласно липидной гипотезе патогенеза атеросклероза, ключевым фактором атерогенеза является накопление липидов в эндотелии. В последнее время все больше данных свидетельствует о связи атеросклероза с хроническим воспалительным процессом [1], причем как гуморальные, так и клеточные звенья иммунитета играют важную роль в формировании и дальнейшем развитии атеросклеротических бляшек [2, 3] Модификация нативных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛНП) также важна для инициализации процесса атерогенеза [4]. Семейство атерогенных апоВ100-содержащих ЛНП является гетерогенным по своим физико-химическим свойствам: по размеру, плотности, соотношению белок/липид [5]. Показано, что модифицированные формы ЛНП, также, как и мелкие плотные подфракции ЛНП (мпЛНП) являются наиболее атерогенными [5]. Захват модифицированных липопротеидов, и, в частности, окисленных ЛНП (окЛНП) макрофагами через скэвенджер-рецепторы является одним из ключевых факторов образования “пенистых клеток” [6], что в конечном итоге приводит к прогрессированию атеросклеротических поражений. Синтез антител различной специфичности представляет собой один из наиболее эффективных созданных природой инструментов борьбы с патогенами. Благодаря связыванию с конкретными эпитопами на вирусах и бактериях они могут нейтрализовать токсины, активировать комплемент и усиливать фагоцитарный клиренс. Несмотря на то, что связь аутоантител (аутоАт), продуцируемых различными типами В-клеток, с атеросклерозом активно изучается, их роль до конца не выяснена. Согласно различным источникам, аутоАт к различным аутоантигенам могут оказывать прямо противоположные эффекты: проатерогенный и антиатерогенный [2].

По данным клинических, генетических и эпидемиологических исследований, повышенная концент-

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Параметр	Все пациенты n=133	Без поражения СА n=76	Пораженные СА n=57
Возраст, годы	52,4±10,7	50,5±11,0	54,8±9,9*
ИМТ, кг/м^2	26,3±4,2	25,9±4,2	26,8±4,1
Мужчины, n (%)	42 (32%)	24 (32%)	18 (32%)
Курение, n (%)	47 (35%)	30 (40%)	17 (30%)
АГ, n (%)	61 (46%)	31 (41%)	30 (53%)
Сахарный диабет, n (%)	10 (8%)	4 (5%)	6 (11%)
ТГ, ммоль/л	1,6±0,6	1,6±0,7	1,6±0,5
ОХС, ммоль/л	8,5±1,3	8,4±1,4	8,5±1,0
ХС ЛВП,ммоль/л	1,5±0,4	1,6±0,5	1,4±0,4*
ХС ЛНП, ммоль/л	6,1±1,3	6,0±1,5	6,3±1,0
ХС ЛНП корр, ммоль/л	5,9±1,3	5,7±1,5	6,1±0,9
ЛНП-1, мг/дл	46,0 (43,0-49,0)	47,0 (42,0-51,0)	44,5 (40,5-49,0)
ЛНП-2, мг/дл	14,0 (11,0-18,02)	13,0 (10,0-19,20)	14,5 (10,67-22,6)
Лп(а), мг/дл	15,9 (6,1-44,2)	16,1 (6,9-45,5)	15,6 (5,7-33,9)

Примечания: * — p<0,05 (достоверное различие между группами с атеросклерозом СА и контрольной группой). Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; для показателей, не имеющих нормального распределения, приведены медиана и интерквартильный разброс (25%; 75%).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертония, ТГ — триглицериды, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП корр — холестерин липопротеидов низкой плотности корригированный на содержание ХС в составе Лп(а), ЛНП-1, ЛНП-2 — крупные подфракции ЛНП, Лп(а) — липопротеид(а).

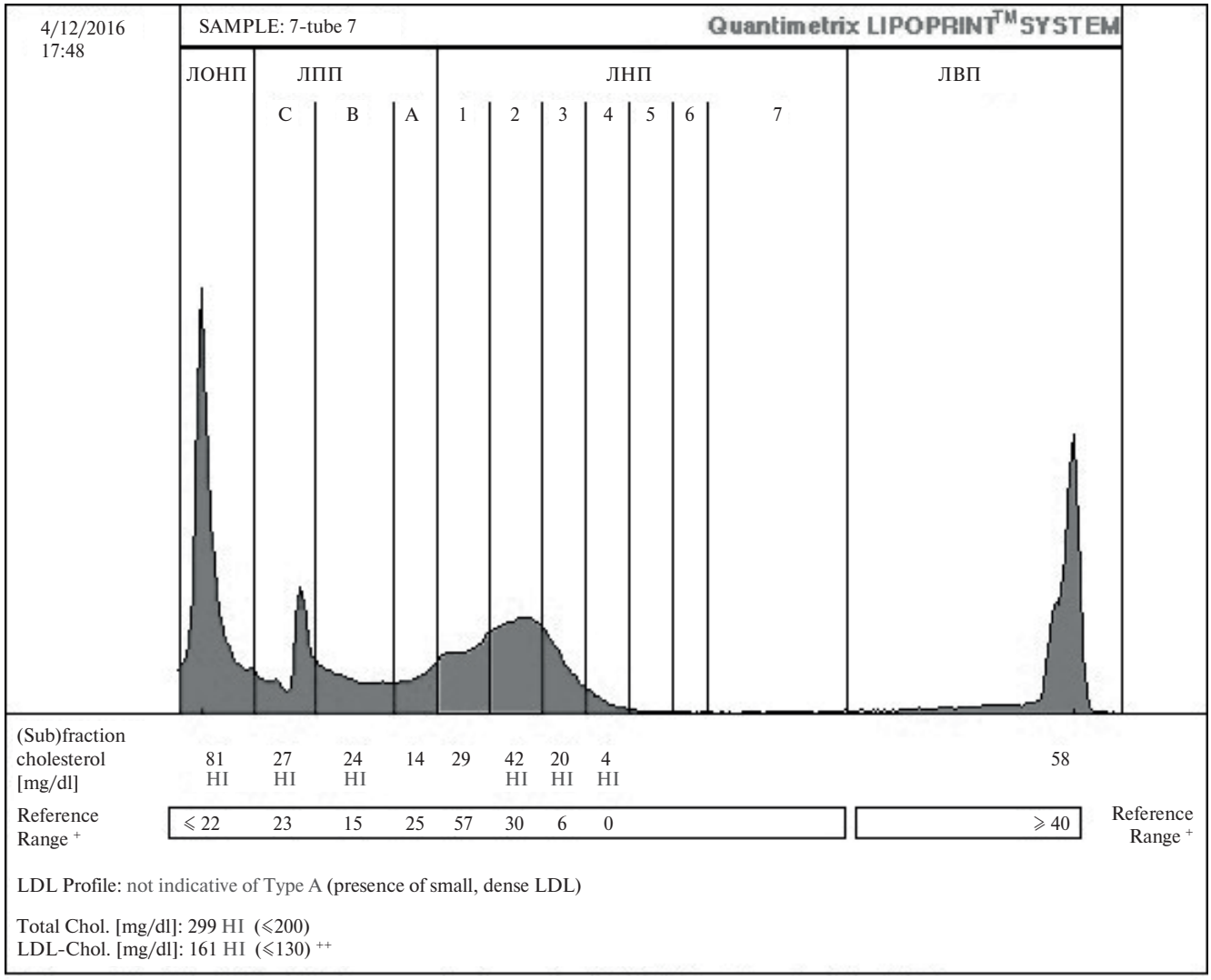


Рис. 1. Профиль субфракционного состава апоВ100-содержащих липопротеидов пациента N согласно классификации в системе Липопринт.
Сокращения: ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛПП-С — подфракция крупных ЛПП, ЛПП-В — подфракция средних ЛПП, ЛПП-А — подфракция мелких липопротеидов промежуточной плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛНП-1 и ЛНП-2 — подфракции крупных рыхлых ЛНП, ЛНП-3-7 подфракции мелких плотных ЛНП, ЛВП — липопротеиды высокой плотности.

рация липопротеида(а) [Лп(а)] является независимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечно-сосудистых осложнений, однако механизмы патогенности Лп(а) до сих пор до конца не понятны [7]. Связь титров IgG аутоантител против Лп(а) с тяжестью коронарного атеросклероза у пациентов, получающих оптимальную гиполипидемическую терапию, была показана нами ранее [8]. Способность статинов оказывать влияние как на содержание подфракций липопротеидов [5], так и на уровень аутоантител [9], делает актуальным изучение роли Лп(а) как возможного аутоантигена у пациентов, не получающих гиполипидемическую терапию. Цель исследования — изучить связь Лп(а), подфракций атерогенных липопротеидов и титров специфических аутоАт с наличием и тяжестью поражения сонных артерий (СА) у статин-наивных пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией.

Материал и методы

В исследование были включены 133 статин-наивных пациента обоих полов в возрасте от 18 до 75 лет с отсутствием клинических признаков ИБС на фоне впервые выявленной тяжелой гиперхолестеринемии с уровнем общего холестерина (ОХС) выше 7,5 ммоль/л и/или холестерина ЛНП (ХС ЛНП) — выше 4,9 ммоль/л. У всех оценивали наличие классических факторов риска атеросклероза: возраст, пол, гипертония, диабет, курение (табл. 1). Всем пациентам было проведено ультразвуковое дуплексное ска-

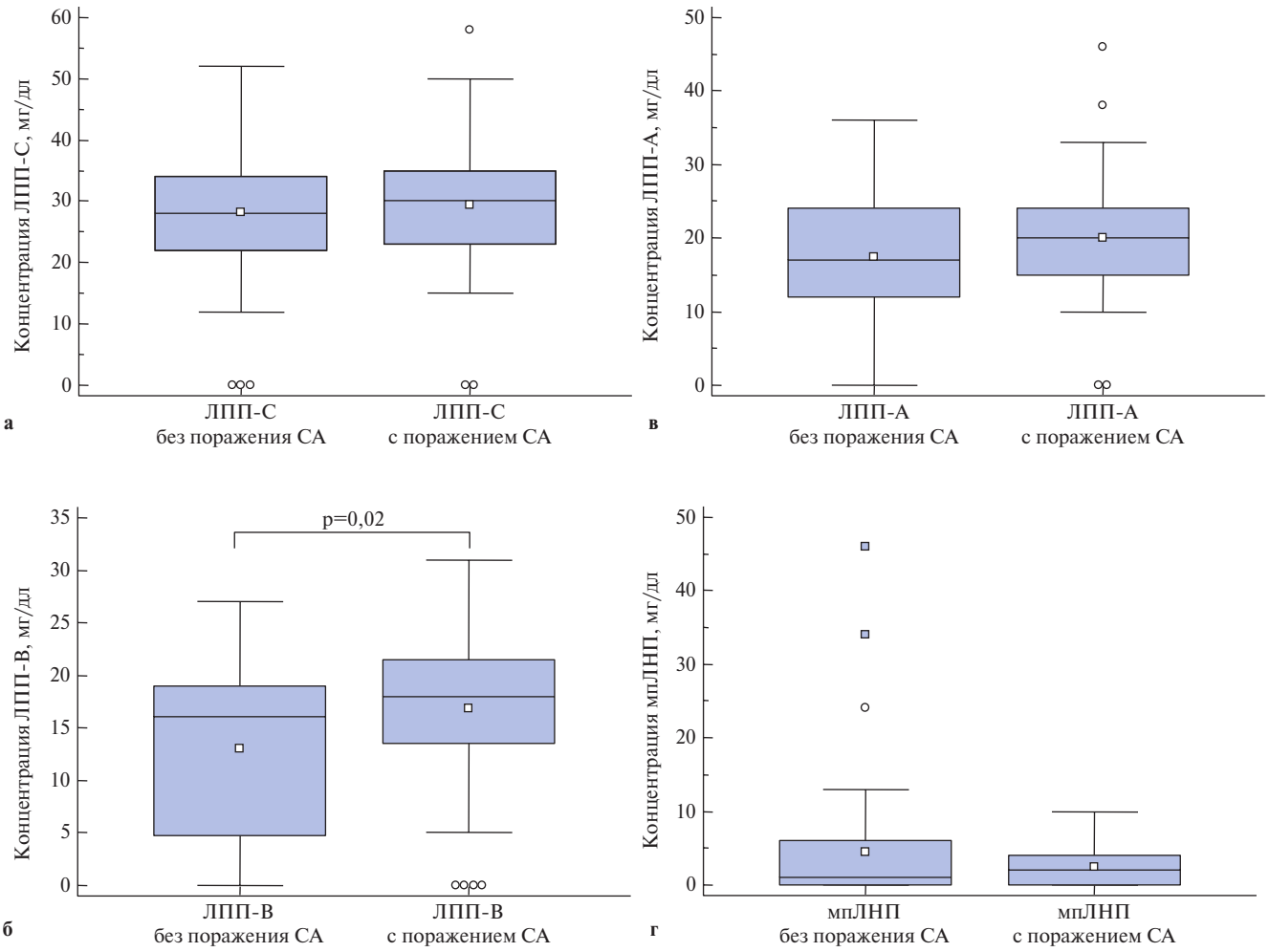


Рис. 2 (а, б, в, г). Уровни подфракций ЛПП (**а**) ЛПП-С, (**б**) ЛПП-В, (**в**) ЛПП-А и (**г**) мпЛНП у больных с атеросклеротическим поражением СА и без.
Примечание: данные представлены как медиана (линия), среднее (точка), интерквартильный разброс (прямоугольник), наблюдаемые минимум и максимум (усы) и выбросы ЛПП-С, ЛПП-В, ЛПП-А — подфракции ЛПП; мпЛНП — мелкие плотные подфракции ЛНП.

нирование СА. Степень стенозирования сонных артерий выражали как суммарный процент стеноза дистальной трети общей СА слева и справа.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Концентрацию Лп(а) определяли разработанным нами ранее методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека [10]. Субфракционный состав апоВ100-содержащих липопротеидов определяли с помощью системы Липопринт® (“Quantimetrix”, США), как это было описано ранее [11]. Концентрацию ХС ЛНП с поправкой на холестерин, входящий в состав Лп(а), рассчитывали по формуле Фридвальда в модификации Dahlen: ХС ЛНПкорр = ХС ЛНП — 0,33хЛп(а), мг/дл [12]. Препараты окисленного Лп(а) (окЛп(а)) получали Cu^{2+} — индуцированным свободно-радикальным окислением при 37° С в течение 3 часов [13]. Титр аутоАт к Лп(а), к ЛНП и их окисленным модификациям был измерен оригинальным методом ИФА как описано нами ранее [8]. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных статистических программ MedCalc. При сравнении показателей между группами использовали критерий *t* Стьюдента или непараметрический критерий *U* Манна-Уитни. Для сравнения частот данных в группах применяли точный критерий Фишера. Корреляционный анализ по Спирмену и Пирсону, а также множественный регрессионный анализ использовали при изучении связи между исследуемыми параметрами. Оценку порогового уровня и диагностической ценности измерения уровня аутоАт проводили методом кривых операционных характеристик (ROC-анализ).

Результаты

Согласно поставленной нами цели, в настоящее исследование были включены пациенты с впервые выявленной тяжелой гиперхолестеринемией без кли-

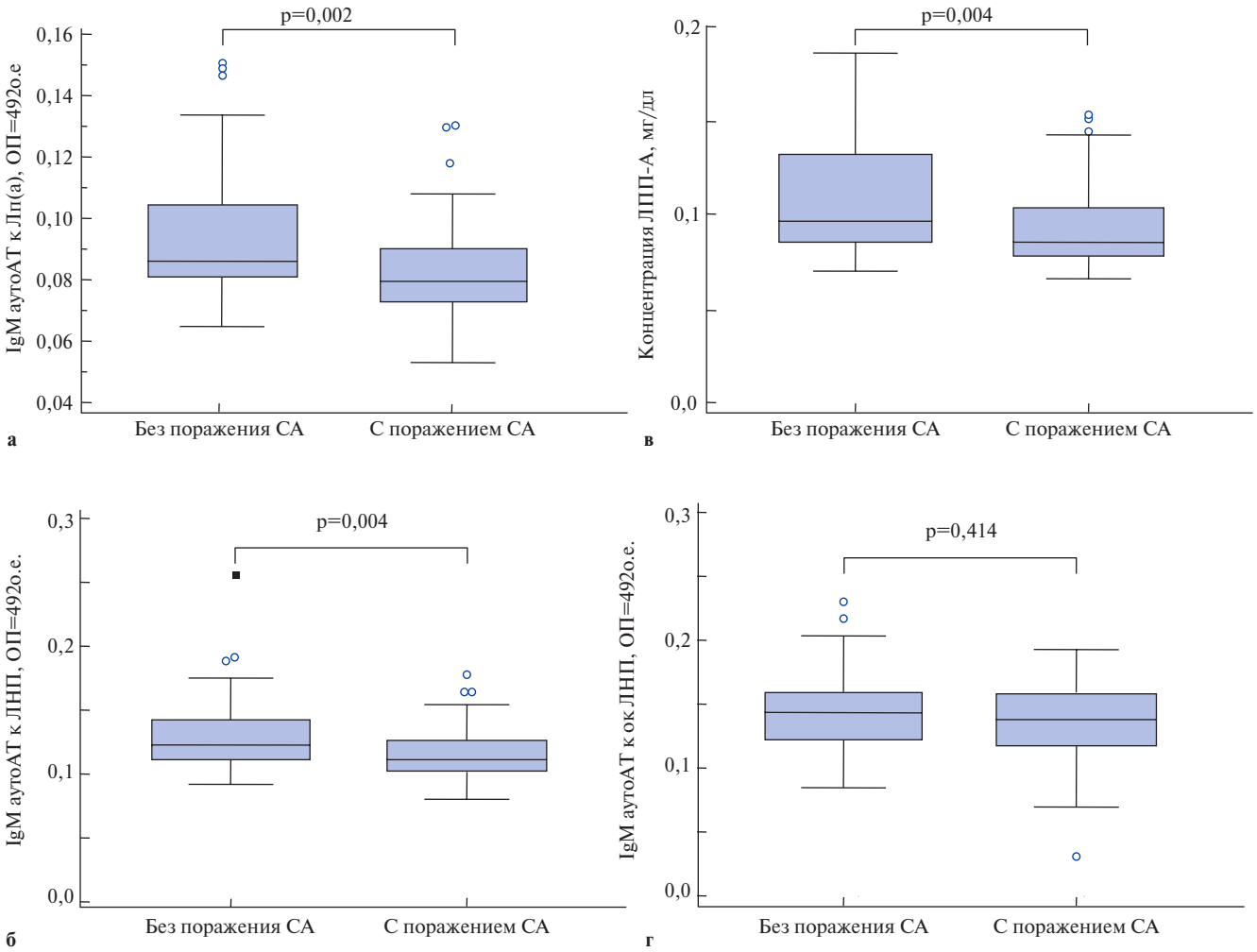


Рис. 3 (а, б, в, г). Титр аутоантител к апоВ100-содержащим липопротеидам у больных с интактными и пораженными сонными артериями: (**а**) IgM аутоАт к Лп(а), (**б**) IgM аутоАт к окЛп(а), (**в**) IgM аутоАт к ЛНП, (**г**) IgM аутоАт к окЛНП.

Примечание: данные представлены как медиана, интерквартильный разброс, наблюдаемые минимум/максимум и выбросы.

Сокращения: IgM аутоАт — аутоантитела класса М, специфичные к: Лп(а) — липопротеид(а), окЛп(а) — Cu^{2+} окисленный Лп(а), ЛНП — липопротеиды низкой плотности, окЛНП — Cu^{2+} окисленные ЛНП.

нических признаков ИБС и ранее не принимавшие статины. В соответствии с результатами проведенного дуплексного сканирования, СА участники были разделены на две группы — 76 (57%) пациентов не имели атеросклероза СА (контрольная группа), в основную группу вошли 57 (43%) со стенозом СА 20% и выше. Больных с гемодинамически значимыми стенозами (свыше 50%) выявлено не было. Больные в группе с пораженными СА были старше, чем участники группы без поражения СА, тогда как по другим клиническим характеристикам и показателям липидного спектра, за исключением ХС ЛВП, отличий не было (табл. 1).

В соответствии с классификацией, используемой в системе Липопринт, липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) подразделялись на три подфракции: крупные ЛПП-С, средние ЛПП-В и наиболее мелкие ЛПП-А (рис. 1).

Концентрация подфракций липопротеидов промежуточной плотности среднего размера (ЛПП-В) была достоверно выше у пациентов с пораженными СА (рис. 2 б), а также коррелировала с тяжестью поражения СА (r=0,21, p=0,03). Другие подфракции ЛПП (рис. 1 а, в), а также наиболее атерогенные подфракции мелких плотных ЛНП (рис. 2 г) в группах с поражением СА и без достоверно не отличались.

Титр IgM аутоАт, специфичных к Лп(а), окЛп(а) и ЛНП, был достоверно ниже в группе пациентов с атеросклерозом СА по сравнению с группой без атеросклероза СА рисунок 3.

Корреляционный анализ не показал связи между концентрацией Лп(а), субфракционным составом апоВ100-содержащих липопротеидов, титрами аутоАт против ЛНП и Лп(а) и их окисленным модификациям с такими факторами риска как: пол, возраст, курение, диабет и гипертония.

Таблица 2

Связь степени стенозирования СА с клиническими и биохимическими показателями

Параметр	Коэффициент корреляции		
	Без поправок	С поправкой на	
Возраст	0,24**	Возраст	Пол и возраст
Пол	-0,04	0,06	
Сахарный диабет 2 типа	0,13	0,10	0,09
Статус курения	-0,07	-0,05	-0,08
ТГ	0,03	0,04	0,02
ОХС	-0,08	-0,04	-0,04
ХС-ЛВП	-0,16	-0,21*	-0,20*
ХС-ЛНП	0,11	0,14	0,14
ХС-ЛНПкорр	0,13	0,16	0,16
Лп(а)	-0,07	-0,09	-0,10*
Подфракции апоB_{100}-содержащих липопротеидов			
ЛПП-С	0,04	0,08	0,08
ЛПП-В	0,21*	0,20*	0,20*
ЛПП-А	0,10	0,07	0,07
ЛНП-1	-0,05	-0,01	-0,01
ЛНП-2	0,07	0,10	0,09
мпЛНП	-0,13	-0,08	-0,10
IgG аутоАт против:			
ЛНП	-0,25*	-0,23*	-0,23*
Лп(а)	-0,12	-0,13	-0,12
окЛНП	-0,13	-0,18	-0,17
окЛп(а)	-0,16	-0,16	-0,16
IgM аутоАт против:			
ЛНП	-0,25*	-0,27*	-0,28**
Лп(а)	-0,28**	-0,31**	-0,31**
окЛНП	-0,11	-0,13	-0,13
окЛп(а)	-0,26*	-0,28**	-0,29**

Примечания: результаты однофакторного анализа приведены как коэффициент корреляции по Пирсону. * — p<0,05, ** — p<0,005.

Сокращения: ТГ — триглицериды, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП корр — холестерин липопротеидов низкой плотности корригированный на содержание ХС в составе Лп(а), ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛПП-С, ЛПП-В, ЛПП-А — подфракции ЛПП, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛНП-1, ЛНП-2 — крупные подфракции ЛНП, мпЛНП — мелкие плотные подфракции ЛНП, Лп(а) — липопротеид(а), окЛНП — Cu^{2+} окисленные ЛНП, окЛп(а) — Cu^{2+} окисленный липопротеид(а), аутоАт — аутоантитела, IgG, IgM — иммуноглобулины классов G и M.

Степень стенозирования СА у пациентов с тяжёлой гиперхолестеринемией была напрямую связана с возрастом (r=0,24, p=0,005) и обратно — с титром IgM аутоАт к ЛНП, Лп(а) и окЛп(а) (r=-0,25, p=0,01, r=-0,28, p=0,005, r=-0,26, p=0,008, соответственно) (табл. 2). После введения поправки на пол и возраст уровень ХС ЛВП также был связан со степенью атеросклеротического изменения СА (табл. 2).

По данным многофакторного регрессионного анализа с включением в каждую модель (1-9, табл. 3) возраста, наличия сахарного диабета 2 типа, пола, статуса курения, уровня ОХС и попеременно различных классов и изотипов аутоАт, в группе обследованных пациентов только уровень аутоАТ класса IgG против ЛНП (r=-0,24, p=0,02) и аутоАт класса IgM против ЛНП, Лп(а) и окЛп(а) сохраняли свою отрицательную связь со степенью поражения СА (r=-0,29, r=-0,32 и r=-0,31, соответственно, p<0,005 для всех).

По данным ROC-анализа, с наибольшей диагностической ценностью (площадь под кривой AUC=0,68) уровень IgM аутоАт к Лп(а) менее 0,083 лаб.ед. с чувствительностью 40% и специфичностью 88% был связан с наличием поражения СА.

Обсуждение

Возможная роль аутоантител различной специфичности в развитии сердечно-сосудистых заболеваний привлекает значительное внимание исследователей, однако имеются доказательства как защитной, так и патогенной их функций [2]. Многочисленные исследования выделяют два главных подкласса В-лимфоцитов, участвующих в атерогенезе: (1) В1, продуцирующие природные аутоАТ класса М вне зависимости от Т-клеточного иммунитета, вероятно, оказывают кардиопротективное действие и (2) В2, которые участвуют в адаптивном (приобретенном) иммунном ответе и продуцируют специфические IgM, а затем и IgG аутоантитела, при этом, как сами аутоантитела, так и образуемые ими иммунные комплексы являются атерогенными [2]

Ранее в наших исследованиях было показано, что даже незначительно повышенная концентрация Лп(а), на фоне сдвигов в содержании минорных популяций Т-лимфоцитов значимо потенцирует риск прогрессирующего и множественного поражения коронарных артерий, а аутоАт против Лп(а) связаны с маркером активации лимфоцитов [3]. Основная часть естественных аутоантител класса IgM распознает так называемые специфически окисленные эпитопы (oxidation-specific epitopes OSE), которые присутствуют в апоВ100-содержащих липопротеидах, и особенно в Лп(а), апоптотических клетках и микрочастицах. Такие молекулярные антигенные детерминанты обладают ярко выраженными иммуногенными, провоспалительными, атерогенными свойствами и представляют собой так называемые “danger associated molecular patterns (DAMPs)”, распознающиеся врожденной иммунной системой через скэвенджер-рецепторы природных IgM аутоантител, а также фактор комплемента Н, которые в свою очередь связывают, нейтрализуют и обеспечивают их клиренс [14]. Высокая распространенность естественных антител к окисленным эпитопам предполагает развитие защитных противовоспалительных механизмов от воздействия таких структур, приобретенных в процессе эволюции.

Особенностью больных, включенных в данное исследование, было наличие впервые выявленной

Таблица 3

Результаты многофакторного анализа связи степени стеноза ОСА с клиническими и биохимическими показателями

Параметр	Модель многофакторного регрессионного анализа								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Возраст	0,25*	0,21*	0,24*	0,28*	0,27*	0,28*	0,23*	0,24*	0,25*
Пол	-0,04	0,02	0,05	0,13	0,09	0,13	0,09	0,06	0,09
Сахарный диабет 2 типа	0,13	0,23*	0,17	0,13	0,12	0,09	0,13	0,09	0,12
Статус курения	-0,08	-0,09	-0,09	-0,15	-0,14	-0,15	-0,10	-0,09	-0,11
ОХС	-0,04	-0,09	-0,13	0,06	0,01	0,03	0,03	-0,08	0,4
ХС-ЛВП	-0,21*	-	-	-	-	-	-	-	-
ЛПП-В	-	0,28**	-	-	-	-	-	-	-
ЛПП-С	-	-	0,17	-	-	-	-	-	-
аутоАт:									
IgM к окЛп(а)	-	-	-	-0,31**	-	-	-	-	-
IgM к Лп(а)	-	-	-	-	-0,32**	-	-	-	-
IgM к ЛНП	-	-	-	-	-	-0,29**	-	-	-
IgG к ЛНП	-	-	-	-	-	-	-0,24*	-	-
IgG к окЛНП	-	-	-	-	-	-	-	-0,18	-
IgG к окЛп(а)	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,18

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,005.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, Лп(а) — липопротеид(а), окЛп(а) — Cu^{2+} окисленный липопротеид(а), ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПП-С, ЛПП-В — подфракции ЛПП, окЛНП — Cu^{2+} окисленные ЛНП, аутоАт — аутоантитела, IgG, IgM — иммуноглобулины классов G и M.

тяжелой гиперхолестеринемии. Пациенты не принимали гиполипидемические препараты, но и не имели клинических признаков ИБС. При этом по результатам дуплексного сканирования СА гемодинамически значимых стенозов СА свыше 50% также выявлено не было. Разделение больных на две группы в зависимости от наличия или отсутствия каротидного атеросклероза (стенозов СА 20-49%) выявило достоверные различия в возрасте, уровне ХС ЛВП и подфракциях ЛПП среднего размера. Интересно, что по таким факторам риска, как пол, курение, сахарный диабет 2 типа, величина индекса массы тела, так же, как и по основным показателям липидного спектра и Лп(а) обе группы были сопоставимы. Отсутствие у исследуемых пациентов клинических признаков ИБС, так же, как и тяжелых гемодинамически-значимых поражений СА, на фоне выявленной гиперлипидемии свидетельствует, на наш взгляд, о наличии дополнительных антиатерогенных механизмов. Действительно, титр аутоАт класса IgM, специфичных к атерогенным апоВ100-содержащим липопротеидам — ЛНП и Лп(а), и их окисленным модификациям, был достоверно выше в подгруппе пациентов с неизмененными сонными артериями, чем у пациентов с атеросклеротическим поражением. При этом взаимосвязь титра IgM аутоантител, специфичных к Лп(а) и его окисленным модификациям подтвердилась методами корреляционного и регрессионного анализов, а также анализом кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Таким образом, можно предположить, что аутоАт класса IgM против Лп(а) и их окисленных модификаций обладают выраженной атеропротективной способностью, возможно, даже большей, чем аутоАт против ЛНП.

В длительном, 15-летнем проспективном исследовании, посвященном оценке влияния биомаркеров окисления на частоту сердечно-сосудистых событий [15], было показано, что аутоАт класса IgM к ЛНП, модифицированным малоновым диальдегидом (МДА-ЛНП), ассоциированы с более низким риском сердечно-сосудистых событий (менее 15%). Результаты другого проспективного исследования показали, что наиболее высокий титр аутоАт класса IgM против МДА-модифицированных ЛНП, так же, как и концентрация образованных ими иммунных комплексов, были связаны с меньшим риском развития сердечно-сосудистых осложнений (относительный риск (ОР) =0,58 (95% ДИ 0,39-0,86) и 0,47 (0,31-0,71), соответственно). Однако после введения в модель традиционных факторов риска, и, в частности, возраста, достоверность связи терялась. Напротив, титр IgG аутоАт против МДА-ЛНП независимо от традиционных факторов риска ассоциировался со временем возникновения сердечно-сосудистых событий в смешанной этнической группе [16]. Интересно, что наиболее высокий уровень аутоАт класса IgM против МДА-ЛНП, так же как и наиболее выраженная связь IgG с сердечно-сосудистыми событиями, были отмечены для чернокожих, но не европейцев [16]. Возможно, эти наблюдения могут объяснять феномен достоверно более высокой пороговой концентрации

Лп(а), связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями в этнической группе африканцев [17].

Корреляции между концентрацией Лп(а), субфракционного состава апоВ100-содержащих липопротеидов, титра аутоАт к ЛНП и Лп(а) с общепринятыми факторами риска, такими как пол, возраст, курение, диабет и гипертония нами не выявлено. Однако корреляционный анализ показал, что степень стенозирования СА была напрямую связана с возрастом (r=0,24, p=0,005). Наиболее высокий уровень титра IgM к МДА-ЛНП регистрируется у молодых пациентов, постепенно снижаясь с возрастом [16.]. В недавно опубликованном исследовании ассоциации генома с использованием базы данных Pakistan Risk of Myocardial Infarction Study (PROMIS) продемонстрировано, что полиморфизм в локусе HLA-B (человеческий лейкоцитарный антиген-B) 6 хромосомы и в локусе CIT 12 хромосомы были связаны как с уровнем циркулирующих IgM, специфичных к ряду антигенов, включая модифицированный ЛНП и модифицированный фосфохолином альбумин, с наличием апоВ100-содержащих иммунных комплексов, так и с сердечно-сосудистыми осложнениями [18].

Заключение

У пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией без ишемической болезни сердца Лп(а) является аутоантигеном и IgM аутоантитела к нему обладают выраженной антиатерогенной функцией.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке “ООО Амджен”, “Санофи”, “АстраЗенека” и IAS/Pfiser Independent Grant.

Литература

1. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis Circulation. 2002;105:1135-43. doi:10.1161/hc0902/104353.
2. Tsiantoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, Binder CJ. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. Circ Res. 2014; 114(11):1743-56. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301145.
3. Afanasieva OI, Pylaeva EA, Rltsareva EA, et al. Lipoprotein(a), its autoantibodies, and circulating T lymphocyte subpopulations as independent risk factors for coronary artery atherosclerosis Therapeutic archive. 2016;9:31-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Пылаева Е.А., Клесарева Е.А., и др. Липопротеид(а) [Лп(а)], аутоантитела к Лп(а) и циркулирующие субпопуляции Т-лимфоцитов как независимые факторы риска атеросклероза коронарных артерий. Терапевтический архив. 2016;9:31-8. doi:10.17116/terarkh201688931-38.
4. Miller YI, Tsimikas S. Lipoprotein oxidation and modification. In: Ballantyne C.M. editor, Clinical Lipidology: a companion to Braunwald’s heart disease Elsevier Unc. 2009;93-110.
5. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. Clin Chim Acta. 2012;414:215-24. doi:10.1016/j.cca.2012.09.010.
6. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, et al. Foam cells in atherosclerosis. Clin Chim Acta. 2013,23;424:245-52. doi:10.1016/j.cca.2013.06.006.
7. Scipione CA, Koschinsky ML, Boffa MB. Lipoprotein(a) in clinical practice: New perspectives from basic and translational science. Crit Rev Clin Lab Sci. 2018;55(1):33-54. doi:10.1080/10408363.2017.1415866.
8. Afanasieva OI, Klesareva EA, Levashov PA, et al. Autoantibodies against lipoprotein (a) in patients with ischemic heart disease. Cardiology. 2014;54:(6):4-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Левашов П.А., и др. Аутоантитела против липопротеида(а) у больных с ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2014;54:6:4-8.
9. Gonçalves I, Cherfan P, Söderberg I, et al. Effects of simvastatin on circulating autoantibodies to oxidized LDL antigens: relation with immune stimulation markers. Autoimmunity. 2009 Mar;42(3):203-8. doi:10.1080/08916930802668602.
10. Afanasieva OI, Adamova IYu, Benevolenskaya GF, et al. Immunoenzyme method for determining the lipoprotein (a). Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1995;10:398-401. (In Russ.) Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., и др. Иммуноферментный метод определения липопротеида (а). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1995;10:398-401.
11. Utkina EA, Afanasyeva OI, Ezhov MV, et al. The connection of various lipofrotein subfractions with coronary atherosclerosis in middle-aged men receiving statin therapy. Kardiologicheskij Vestnik. 2014;IX:(1):68-76. (In Russ.) Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В., и др. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами Кардиологический вестник. 2014;IX:1:68-76.
12. Dahlen GH. Incidence of Lp(a) among populations. In: Scanu AM, editor. Lipoprotein(a). New York: Academic Press; 1990;151-73.
13 Lankin VZ, Afanasyeva OI, Konovalova GG, et al. Oxidability of low-density lipoprotein and lipoprotein (a). Kardiologicheskij Vestnik. 2014;IX(3):84-8. (In Russ.) Ланкин В.З., Афанасьева О.И., Коновалова Г.Г., и др. Окисляемость липопротеидов низкой плотности и липопротеида (а). Кардиологический вестник. 2014;IX:3:84-8.
14. Miller Y, Tsimikas S. Oxidation-specific epitopes as targets for biotheranostic applications in humans: Biomarkers, molecular imaging and therapeutics Curr Opin Lipidol. 2013;24(5):426-37. doi:10.1097/MOL.0b013e328364e85a.
15. Tsimikas S, Willeit P, Willeit J, et al. Oxidation-specific biomarkers, prospective 15-year cardiovascular and stroke outcomes, and net reclassification of cardiovascular events. J Am Coll Cardiol. 2012;60(21):2218-29. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.979.
16. Prasad A, Clopton P, Ayers C, et al. Relationship of Autoantibodies to MDA-LDL and ApoB-Immune Complexes to Sex, Ethnicity, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Events. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(6):1213-21. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309101.
17. Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. J Lipid Res. 2016;57(7):1111-25. doi:10.1194/jlr.R051904.
18. Taleb A, Zhao W, Shahzada A, et al. Increased levels of IgM autoantibodies to oxidation-specific epitopes are inversely associated with coronary heart disease: analyses of data from 204,257 participants. Circulation. 2015;132:A14351.

АССОЦИАЦИЯ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ С НАЛИЧИЕМ НЕСТАБИЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ

Рагино Ю. И.[1], Стрюкова Е. В.[1], Мурашов И. С.[2], Полонская Я. В.[1], Волков А. М.[2], Каштанова Е. В.[1], Кургузов А. В.[2], Чернявский А. М.[2]

Цель. Настоящее исследование было посвящено изучению некоторых факторов свертывания крови (фактор II, фактор VII, фактор XII, антитромбин III) с целью поиска их ассоциаций с биомаркерами эндотелиальной дисфункции (эндотелин 1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 типа, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 типа, липопротеин(а), адгезивные молекулы sVCAM-1, ассиметричный диметиларгинин, гомоцистеин), воспаления (интерлейкины, интерлейкин-6, интерлейкин-8, С-реактивный протеин) и с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у мужчин с коронарным атеросклерозом.

Материал и методы. У 93 мужчин с коронарным атеросклерозом без острого коронарного синдрома исследовали в крови концентрации факторов свертывания крови (фактор II, фактор VII, фактор XII, антитромбин III) с целью поиска их ассоциаций с биомаркерами эндотелиальной дисфункции (эндотелин 1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 типа, липопротеин(а), адгезивные молекулы sVCAM-1, ассиметричный диметиларгинин, гомоцистеин), воспаления (интерлейкин-6, интерлейкин-8, С-реактивный белок) и с наличием нестабильных бляшек в коронарных артериях.

Результаты. У мужчин с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях содержание в крови фактора VII и фактора XII было выше в 1,3 и 1,3 раза, соответственно, в сравнении с мужчинами, у которых в коронарных артериях были стабильные бляшки. Выявлены корреляционные связи между содержаниями в крови фактора II и фактора XII и сналичием у пациентов нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (r=0,239 и r=0,250, p<0,05, соответственно), а также между факторами свертывания крови и уровнями в крови липопротеина(а), адгезивные молекулы sVCAM-1, интерлейкина-6 и С-реактивный белок. Результаты логистического регрессионного анализа показали, что относительный риск наличия в коронарных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек связан с повышенным уровнем в крови фактора XII (OR=1,008, 95% CI 1,000-1,017, p=0,048).

Заключение. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что повышенный уровень в крови фактора Хагемана может быть новым биомаркером вероятности наличия нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):21–24
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-21-24

Ключевые слова: факторы свертывания крови, маркеры воспаления, маркеры дисфункции эндотелия, стабильные и нестабильные атеросклеротические бляшки в коронарных артериях, кровь.

Конфликт интересов: работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002, бюджетной темы по поддержке биоресурсных коллекций по Государственному заданию № 0324-2017-0048 и при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 17-04-02120а.

[1]Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск; [2]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Рагино Ю. И.* — д.м.н., член-корр. РАН, рук. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-4936-8362, Стрюкова Е. В. — аспирантка лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5316-4664, Мурашов И. С. — н.с. лаборатории патоморфологии, ORCID: 0000-0002-3712-1258, Полонская Я. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Волков А. М. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патоморфологии, ORCID: 0000-0001-9697-7091, Каштанова Е. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186, Кургузов А. В. — н.с. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0003-1345-2199, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, рук. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0001-9818-8678.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ragino@mail.ru

ADMA — asymmetric dimethylarginin, CRP — C-reactive protein, IL — interleukins, LP(a) — lipoprotein (a), MCP-1 — monocytic chemoattractant protein type 1.

Рукопись получена 05.04.2018
Рецензия получена 02.05.2018
Принята к публикации 08.05.2018

ASSOCIATION OF COAGULATION FACTORS WITH THE PRESENCE OF UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUES IN CORONARY ARTERIES

Ragino Yu. I.[1], Striukova E. V.[1], Murashov I. S.[2], Polonskaya Ya. V.[1], Volkov A. M.[2], Kashtanova E. V.[1], Kurguzov A. V.[2], Chernjavskii A. M.[2]

Aim. The study was aimed to explore some blood coagulation factors (factor II, factor VII, factor XII, antithrombin III) in order to find their associations with biomarkers of endothelial dysfunction (endothelin 1, monocytic chemoattractant protein type 1, MCP-1, lipoprotein (a), LP (a), adhesive molecules sVCAM-1, asymmetric dimethylarginin, ADMA, homocysteine), inflammation (interleukins, IL-6, IL-8, C-reactive protein, CRP) and with unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries in men with coronary atherosclerosis.

Material and methods. In 93 men with coronary atherosclerosis with no acute coronary syndrome, blood coagulation factors concentrations (factor II, factor VII, factor XII, antithrombin III) were studied in the blood with the aim to find associations with biomarkers of endothelial dysfunction (endothelin 1, MCP-1, LP(a), adhesion molecules sVCAM-1, ADMA, homocysteine), of inflammation (IL-6, IL-8, CRP) and with the presence of unstable plaques in coronary arteries.

Results. In men with unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries, blood levels of factor VII and factor XII were 1,3 and 1,3 times higher, respectively, compared to men who had stable plaques in coronary arteries. Correlations between the blood levels of factor II and factor XII and presence of unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries (r=0,239 and r=0,250, p<0,05, respectively) have been found, as well as between coagulation factors and blood levels of LP(a), sVCAM-1, IL-6 and CRP. Results of logistic regression analysis showed that the relative risk in presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries is associated with an elevated blood level of factor XII (OR=1,008, 95% CI 1,000-1,017, p=0,048).

Conclusion. Our results indicate that elevated blood levels of Hageman factor may be a new biomarker of probability of unstable atherosclerotic plaques presence in coronary arteries.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):21–24
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-21-24

Key words: coagulation factors, inflammation markers, endothelial dysfunction markers, stable and unstable atherosclerotic plaques, blood.

Conflicts of Interest: the work was completed under budget issues for State Assignment № 0324-2018-0002, budget issues in support of bio-resource collections of the State Assignment № 0324-2017-0048 and with the financial support of RFFR Grant No. 17-04-02120a.

[1]Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics of SD RAS, Novosibirsk; [2]E. N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health, Novosibirsk, Russia.

Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362, Striukova E. V. ORCID: 0000-0001-5316-4664, Murashov I. S. ORCID: 0000-0002-3712-1258, Polonskaya Ya. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Volkov A. M. ORCID: 0000-0001-9697-7091, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Kurguzov A. V. ORCID: 0000-0003-1345-2199, Chernjavskii A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678.

Prevalence and mortality from acute coronary syndrome (ACS) and myocardial infarction remain high in Russia. The trigger for the clinical manifestations of ACS is an erosion of the integrity of the endothelium at the site of ulceration/destruction of unstable atherosclerotic plaque cover and subsequent thrombus formation and artery occlusion, ischemia and necrosis of the myocardium [1]. Stable plaque is characterized by a thick cover, homogeneous lipid core, the absence of inflammatory changes, and unstable — by thin cover (thickness <65 μm), or section of thinned cover with focal destruction of the endothelium, inflammatory cell infiltration (more than 25 cells per field of view with a length of 0,3 mm), loose lipid core (>40% of plaque volume) with areas of necrosis [2].

It is known that at the initial stage of atherosclerotic plaque development endothelial dysfunction and oxidative changes play an important role, while at the stage of unstable plaque development the activity of inflammatory-destructive processes is pronounced [1, 3-5]. At the same time, it is known that disorders of hemostasis accompany almost all stages of atherosclerotic focus development. Components of the hemostatic system not only participate in thrombosis of the affected areas of blood vessels, but also can play an important role in the process of formation and progression of atherosclerotic stenosis [5, 6].

In recent years, many studies have been carried out to find and study various etiopathogenetic biomarkers of coronary atherosclerosis and its complications, especially ACS [7-9]. This study was devoted to examination of some factors of blood coagulation (factor II, factor VII, factor XII, antithrombin III) in order to find their associations with biomarkers of endothelial dysfunction (endothelin 1, monocytic chemoattractant protein type 1, MCP-1, lipoprotein (a), LP (a), adhesive molecules sVCAM-1, asymmetric dimethylarginin, ADMA, homocysteine), inflammation (interleukins, IL-6, IL-8, C-reactive protein, CRP) and with unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries in men with coronary atherosclerosis.

Material and methods

The study was conducted under the framework of combined study of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences and The Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named after academician E. N. Meshalkin" of the Ministry of Health of the Russian Federation. The study was approved by the Ethics committees of both institutions. The study was performed in the framework of the budget theme of the State assignment № 0324-2018-0002, budget theme in support of bioresource collections of the State assignment № 0324-2017-0048 and with the financial support of RFBR Grant No. 17-04-02120a.

The study included 93 men 40-70 years of age with coronary angiographic verified coronary atherosclerosis, without ACS with stable angina II-III FC admitted to the Clinic of the FSBI "National Medical Research Center named after academician E. N. Meshalkin" of the Ministry of Health of the Russian Federation on coronary bypass surgery, which during surgery for intraoperative indications was performed endarterectomy from coronary artery/arteries. Material from endarterectomy containing the intima/media of the artery was transversely divided into fragments, containing atherosclerotic plaque for histological studies. Histological analysis of fragments of the intima/media of the coronary arteries after standard hematoxylin-eosin and van Gison staining was carried out on a binocular microscope Axiostar Plus (C. Zeiss) with a digital photo output. Stable and unstable atherosclerotic plaques differentiated according to the criteria described above. According to the histological conclusion, 38 men (41%) had only stable atherosclerotic plaques in coronary arteries (CA), and 55 men (59%) also had unstable plaques in CA along with stable plaques. According to this criterion, all examined patients were selected to 2 groups.

For biochemical research with enzyme immunoassay (ELISA) using standard test systems ELISAs on the analyzer Multiscan EX (Finland) before coronary artery bypass surgery all the men one-shot after an overnight fast were carried out blood sampling from a vein to obtain plasma and serum. In the blood plasma was determined following clotting factors: factor II, factor VII, factor XII, antithrombin III (test system AssayPro). Endothelial dysfunctional and inflammatory biomarkers were determined in serum: endothelin 1 (Biomedica), monocytic chemoattractant protein type 1, MCP-1 (Bender Medsystems), lipoprotein (a), LP(a) (AssayPro), adhesive molecules sVCAM-1 (Biosource), asymmetric dimethylarginin, ADMA (Immunodiagnost),

Table 1

Factors of hemostasis and endothelial function in men with coronary atherosclerosis (M±σ)

Factors of hemostasis and endothelial dysfunction in the blood	Men (n=38) with stable plaques in the coronary arteries	Men (n=55) with unstable plaques in the coronary arteries	P
Factor II, μg/ml	250,5±55,5	261,5±57,5	0,134
Factor VII, ng/ml	420,5±143,5	553,9±141,0*	0,046
Factor XII, μg/ml	85,7±57,7	114,7±54,3*	0,016
Antithrombin III, μg/ml	611,4±185,9	598,4±227,7	0,771

Note: * — p<0,05.

Table 2

Correlations of hemostatic factors with factors of endothelial dysfunction (ED), inflammatory factors and indicators of instability of atherosclerotic plaques in coronary arteries (r Spearman)

Factors of hemostasis Factors ED and inflammation	Factor II	Factor VII	Factor XII	Antithrombin III
Endothelin 1, fmol/ml	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
MCP1, pg/ml	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
sVCAM-1, ng/ml	p>0,05	0,347*	p>0,05	p>0,05
LP(a), mg/dl	-0,821*	0,812*	p>0,05	p>0,05
ADMA, ng/ml	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Homocysteine, μmol/l	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IL-6, pg/ml	0,235*	p>0,05	p>0,05	-0,355**
IL-8, pg/ml	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
CRP, mg/l	p>0,05	p>0,05	0,274*	p>0,05
The presence of unstable plaques in CA	0,239*	p>0,05	0,250*	p>0,05

Note: * — p<0,05, ** — p<0,01

Abbreviation: CA — coronary arteries.

homocysteine (Ahis-Shield), interleukins, IL-6, IL-8 (Bender Medsystems), C-reactive protein, CRP (Biomerica).

Statistical processing of the results was carried out in the licensed version of SPSS for Windows with the use of correlation, logistic regression and One-Way ANOVA analyses using The Dunnet criteria for multiple comparisons.

Results

In men with unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries, plasma levels of factor VII and factor XII (Hageman factor) were both 1,3 higher (p<0,05), compared with men who, according to the histological conclusion on intima/media samples, did not have unstable plaques in the coronary arteries (Table 1). There were no differences between the two groups of men in plasma levels of factor II and antithrombin III.

The results obtained do not contradict the data of other studies devoted to the study of coagulation factors VII and XII in atherosclerosis. Thus, according to the research of Cirillo P. and co-authors, activation of the external blood clotting pathway by binding tissue factor with circulating factor VII plays a crucial role in the development of endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. There was a positive and independent link between the activity of coagulation factor VII and cardiovascular events [10]. Renne T, et al. believe that the Hageman factor — one of the key factors in the formation of fibrin-is a biomarker of atherosclerotic vascular damage [11].

The results of the correlation analysis of the studied hemostasis factors and atherosclerosis biomarkers in the blood, taking into account the nonparametric distribution of features is presented in Table 2. Revealed correlation of blood levels of factor II (prothrombin) concentration of LP(a) (strong negative relationship) and IL-6 (weak positive relationship); the positive correlation of factor VII with LP(a) (strong positive relationship) and sVCAM-1; a weak correlation between the Hageman factor and CRP and a negative correlation between antithrombin III and IL-6. In addition, blood levels of coagulation factors II and XII are positively weakly correlated with the presence in men unstable atherosclerotic plaques in the CA.

Combination of inflammatory process with hemocoagulation disorders is characteristic of atherogenesis. It is known that the Hageman factor involved in two important biological processes — coagulation and kinin formation — active mediators of inflammation, so it is the link between inflammation and coagulation [12, 13]. Therefore, revealed correlation between the Hageman factor and the inflammatory marker CRP is quite understandable. We have identified the correlation of prothrombin with inflammatory marker IL-6 can also be explained because of Hageman factor

Table 3

Logistic regression analysis of the relative risk of unstable atherosclerotic plaques presence in coronary arteries associated with hemostasis factors

Factors of hemostasis	Exp(B)	95,0% C.I. for Exp(B)		P
		Lower	Higher	
Factor II	1,001	0,993	1,009	0,832
Factor VII	1,000	1,000	1,001	0,667
Factor XII	1,008	1,000	1,017	0,048
Antithrombin III	1,000	0,998	1,002	0,797

activates prothrombin by activation of a plasma thromboplastin precursor. In addition, the results obtained confirm the data of Miller GJ, et al, who also revealed the correlation of CRP with several markers of blood coagulation activation, the largest-with the factor XII [14].

All studied factors of blood clotting were included in the model of logistic regression analysis (Table 3). The results showed that the relative risk of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries is associated only with an increased level of factor XII (OR=1,008, 95% CI 1,000-1,017, p=0,048).

Kuijpers MJ, et al. who studied the accumulation of factor XIII on the external surface of blood clots by means of their immunological staining believe that factor XII regulates the pathological process of thrombosis on the surface of atherosclerotic plaques complicated by rupture [15].

Conclusion

The results obtained, firstly, on the correlation of blood plasma levels of factors II and XII with the presence in men with coronary atherosclerosis histologically verified unstable plaques in coronary arteries and, secondly, on the link of elevated blood levels of factor XII with the relative risk of unstable atherosclerotic plaques presence in coronary arteries, not only do they not contradict the literature data, but also showed that elevated blood Levels of the Hageman factor may be a new biomarker of probability of unstable atherosclerotic plaques presence in the coronary arteries.

Conflicts of Interest. The work was done with support by State Assignment № 0324-2018-0002, budget issues in support of bio-resource collections of the State Assignment № 0324-2017-0048 and with the financial support of RFFR Grant No. 17-04-02120a.

References

1. Ragino Yul, Chernjavskii AM, Volkov AM, et al. Factors and mechanisms of instability of atherosclerotic plaque. Novosibirsk: Science. 2008. p. 88. ISBN 978-5-02-023256-3.
2. Waksman R, Seruys PW. Handbook of the Vulnerable Plaque. London, 2004:1-48. ISBN 0-203-48989-6.
3. Ragino Yul, Chernjavskii AM, Polonskaya YaV, et al. Oxidative and endothelial dysfunctional biomarkers of instability of atherosclerotic plaques. Studies of the vascular wall and blood. Bulletin of experimental biology and medicine. 2012;153(3):308-13. doi:10.1007/s10517-012-1708-6.
4. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. J. Am. Coll. Cardiol. 2006;47(8 Suppl):13-8. doi:10,1016/j.jacc.2005.10.065.
5. Niccoli G, Liuzzo G, Montone RA, et al. Advances in mechanisms, imaging and management of the unstableplaque. Atherosclerosis. 2014;233(2):467-77. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.036.
6. Fishbein MC. The vulnerable and unstableatherosclerotic plaque. Cardiovasc. Pathol. 2010;19(1):6-11. doi:10.1016/j.carpath.2008.08.004.
7. Ragino Yul, Chernjavskii AM, Volkov AM, et al. Factors and mechanisms of coronary atherosclerosis. Novosibirsk: Science. 2011. p. 168. ISBN 978-5-02-018975-1.
8. Jenny NC, Olson NC, Allison MA, et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Biomarkers of key biological pathways in cardiovascular disease. Glob Heart. 2016;11(3):327-36. doi:10,1016/j.gheart.2016.07.003.
9. Koenig W, Khuseyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007;27:15-26. doi:10.1161/01.ATV.0000251503.35795.4f.
10. Cirillo P, Cali G, Golino P, et al. Tissue factor binding of activated factor VII triggers smooth muscle cell proliferation via extracellular signal–regulated kinase activation. Circulation. 2004;109(23):2911-6. doi:10.1161/01.CIR.0000129312.43547.08.
11. Renne T, Schmaier AH, Nickel KF, et al. In vivo roles of factor XII. Blood. 2012;120(22):4296-303. doi:10.1182/blood-2012-07-292094.
12. Nickel KF, Long AT, Fuchs TA, et al. Factor XII as a therapeutic target in thromboembolic and inflammatory diseases. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2017;37(1):13-20. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308595.
13. Kenne E, Nickel KF, Long AT, et al. Factor XII: a novel target for safe prevention of thrombosis and inflammation. J. Intern. Med. 2015;278(6):571-85. doi:10.1111/joim.12430.
14. Miller GJ, Ireland HA, Cooper JA, et al. Relationship between markers of activated coagulation, their correlation with inflammation, and association with coronary heart disease. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2008;6(2):259-67. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02819.x.
15. Kuijpers MJ, van der Meijden PE, Feijge MA, et al. Factor XII regulates the pathological process of thrombus formation on ruptured plaques. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2014;34(8):1674-80. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303315.

АССОЦИАЦИЯ ВАРИАНТОВ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНА *ADIPOQ* С ПЛАЗМЕННЫМ УРОВНЕМ АДИПОНЕКТИНА, СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЧАСТОТОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сметнев С. А., Мешков А. Н., Климушина М. В., Гаврилова Н. Е., Ершова А. И., Киселева А. В., Метельская В. А., Драпкина О. М.

Цель. Поиск генетических маркеров гена *ADIPOQ*, ассоциированных с уровнем адипонектина и развитием коронарного атеросклероза.

Материал и методы. В исследование включались пациенты, которым была проведена диагностическая коронароангиография в 2011-2012гг в ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России с оценкой степени выраженности коронарного атеросклероза. Уровень адипонектина определяли в плазме крови с применением тест-системы на основе иммуноферментного анализа (BioVendor, Чехия). Генетические варианты rs17300539, rs182052 и rs266729 гена *ADIPOQ* определялись методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (Applied Biosystems, 7500 Real Time PCR System). Аллели исследуемых вариантов суммировались в единой шкале генетического риска (ШГР).

Результаты. В исследование было включено 447 пациентов, из них 319 мужчин (70,7%). Медиана возраста составляла 61 [55-69] год. Все пациенты были разделены на 2 группы по значению ШГР (⩽2 и >2, соответственно). Группы различались по уровню адипонектина 7,64 против 8,29 мкг/мл (p=0,01), общего холестерина 4,60 против 5,00 ммоль/л (p=0,03), холестерина липопротеинов низкой плотности 2,8 против 3,09 ммоль/л (p=0,03), а также частоте развития нестабильной стенокардии 2,15% против 6,8% (p=0,02) и сахарного диабета 2 типа 11,8% против 21,1% (p=0,01), соответственно. Различий между группами по выраженности коронарного атеросклероза и показателям Syntax и Gensini score получено не было.

Заключение. Генетическая шкала на основе трех вариантов гена *ADIPOQ* определяет плазменный уровень адипонектина и риск наличия нестабильной стенокардии и сахарного диабета, но не степень выраженности коронарного атеросклероза.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):25–31
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-25-31

Ключевые слова: адипонектин, коронарный атеросклероз, ген *ADIPOQ*, генетические маркеры, шкала генетического риска, SCORE.

Конфликт интересов: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-00272.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Сметнев С. А.* — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8493-4761, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Климушина М. В. — к.б.н., с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7876-9325, Гаврилова Н. Е. — д.м.н., главный врач, с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-8963-5325, Ершова А. И. — к.м.н., с.н.с лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Драпкина О. М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): stefancom@mail.ru

IL-1 — интерлейкин-1, IL-6 — интерлейкин-6, TNF-α — фактор некроза опухоли альфа, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, СД — сахарный диабет, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ШГР — шкала генетического риска.

Рукопись получена 14.06.2018
Рецензия получена 02.07.2018
Принята к публикации 12.07.2018

ASSOCIATION OF THE VARIANTS OF NUCLEOTIDE SEQUENCE OF THE GENE *ADIPOQ* WITH PLASMATIC LEVEL OF ADIPONECTIN, THE GRADE OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS SEVERITY AND RATE OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Smetnev S. A., Meshkov A. N., Klimushina M. V., Gavrilova N. E., Ershova A. I., Kiseleva A. V., Metelskaya V. A., Drapkina O. M.

Aim. The search for genetic markers of *ADIPOQ*, associated with the level of adiponectin and development of coronary atherosclerosis.

Material and methods. To the study, patients included, who had undergone diagnostic coronary arteriography in 2011-2012 in the NMRCPM with assessment of the severity of coronary atherosclerosis. The level of adiponectin was measured in plasma with the test-system based on the immune enzyme analysis. Genetic variants rs17300539, rs182052 and rs266729 gene *ADIPOQ* were measured real-time (Applied Biosystems, 7500 Real Time PCR System). Alleles of the studied variants were summarized by a unified score of genetic risk (SGR).

Results. To the study, 447 patients included, of those 319 males (70,7%). Median of age was 61 [55-69] y.o. All patients were selected to 2 groups by SGR (⩽2 and >2, respectively). Groups differed by the level of adiponectin 7,64 vs 8,29 mcg/mL (p=0,01), total cholesterol 4,60 vs 5,00 mM/L (p=0,03), cholesterol of low density lipoproteides 2,8 vs 3,09 mM/L (p=0,03), and the rate of unstable angina development 2,15% vs 6,8% (p=0,02) and type 2 diabetes 11,8% vs 21,1% (p=0,01), respectively. There was no difference in the groups by Syntax and Gensini score.

Conclusion. Genetic score based on the three variants of *ADIPOQ* does determine the plasmatic level of adiponectin and risk of unstable angina and diabetes, but not the grade of coronary atherosclerosis.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):25–31
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-25-31

Key words: adiponectin, coronary atherosclerosis, gene *ADIPOQ*, genetic markers, scale of genetic risk, SCORE.

Conflicts of Interest: supported by Russian Foundation for Fundamental Research, № 18-315-00272.

National Medical Research Center of Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Smetnev S. A. ORCID: 0000-0002-8493-4761, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Klimushina M. V. ORCID: 0000-0002-7876-9325, Gavrilova N. E. ORCID: 0000-0001-8963-5325, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Коронарный атеросклероз и его осложнения продолжают оставаться основной причиной смерти в РФ. Применяемые в настоящее время системы стратификации риска в ряде случаев могут занижать риск пациентов, в виду небольшого числа используемых критериев оценки. Поэтому продолжает оставаться актуальным поиск новых маркеров риска развития атеросклероза и его осложнений. В настоящее время внимание исследователей направлено на изучение роли регуляторных пептидов, в частности адипонектина, в развитии коронарного атеросклероза. Показано, что регуляторные пептиды коррелируют с распространенностью атеросклероза у пациентов, влияют на физиологические и воспалительные процессы в сосудистой стенке [1, 2]. Адипонектин — это гормон, регулирующий уровень глюкозы и окисление жирных кислот, который способен оказывать влияние на энергетический гомеостаз, имеет противовоспалительный и антиатерогенный эффекты и косвенно может влиять на активность провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) с приоритетом на его снижение, учитывая тот факт, что его повышенный уровень ведет к гипергликемии и инсулинорезистентности [3]. Гормон локализуется в висцеральной жировой ткани. Жировая ткань является источником не только специфических пептидных гормонов, таких как адипонектин, но также и источником провоспалительных медиаторов (TNF-α, IL-1, IL-6 и др.), секретируемых макрофагами. Все это способствует развитию инсулинорезистентности и, в конечном итоге, сахарного диабета (СД) 2 типа [4]. Помимо всего прочего, инсулинорезистентность оказывает влияние на состояние эндотелия сосудов, что также является важным механизмом атеросклероза.

Не менее важную роль в развитии атеросклероза и его осложнений играет наследственная предрасположенность. Показан вклад как частых, так и редких вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) генов, связанных с обменом липопротеинов плазмы крови, регуляцией артериального давления (АД), воспалением и т.д. в развитии атеросклероза [5, 6]. Уровень адипонектина также во многом зависит от генетических особенностей пациента, вклад наследственности оценивается от 30 до 50% [7]. В проекте UK10K Consortium была показана ассоциация гипертриглицеридемии с редкими вариантами гена *ADIPOQ*, а учитывая связь гипертриглицеридемии с развитием атеросклероза, можно предполагать и влияние вариантов гена *ADIPOQ* на его развитие [8, 9]. Также показана ассоциация ряда ВНП гена *ADIPOQ* с уровнем адипонектина [7, 10-13] и со степенью выраженности атеросклероза [14]. В то же время, имеются данные о различном влиянии одних и тех же ВНП в разных популяциях на уровень адипонектина в крови и развитие СД [7, 12, 15-17].

Учитывая, что исследований ассоциации уровня адипонектина с атеросклерозом и СД по РФ не проводилось, а также отсутствие работ, где была бы показана связь уровня адипонектина крови с ВНП гена *ADIPOQ*, целью данной работы являлся поиск вариантов гена *ADIPOQ*, ассоциированных с уровнем адипонектина и развитием коронарного атеросклероза и его осложнений в российской популяции.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, которые были госпитализированы в ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России за период с 12.05.2011 по 03.06.2012гг и которым была проведена диагностическая коронароангиография (КАГ). Показаниями к КАГ являлись: положительная проба с физической нагрузкой, положительная стресс-эхокардиография, нарушения ритма сердца, наличие стенокардии напряжения, наличие патологических изменений на электрокардиограмме с невозможностью выполнять физические упражнения или высокий индекс Дюка. Критериями исключения были: перенесенное менее 6 месяцев назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III и более стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м^2); СД обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина >11% или уровень глюкозы в течение суток ⩾11,0 ммоль/л); фракция выброса левого желудочка <40%; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период лактации. Более подробно включение пациентов, а также материалы и методы отбора пациентов рассмотрены в ранее опубликованных работах [18, 19].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

При включении в исследование измеряли рост и вес пациентов, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг)/рост (м^2). Массу тела измеряли с точностью до 0,1 кг, рост — с точностью до 0,5 см. При ИМТ ⩾30 кг/м^2 диагностировали ожирение. АД измеряли на правой руке в положении пациента сидя после 5-10-минутного отдыха 2 раза через 5 мин, в анализ включали среднее двух измерений; частоту сердечных сокращений измеряли в течение 60 сек в положении пациента сидя после отдыха. Пробу с физической нагрузкой проводили на тредмиле на аппарате Schiller Cardiovit (Швейцария) пациентам с синусовым ритмом на электрокардиограмме по протоколу, разработанному в ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России. Показаниями

к проведению тредмил-теста служили рекомендации, составленные рабочей группой экспертов секции хронической ишемической болезни сердца Всероссийского научного общества кардиологов [20]. Всем пациентам была проведена КАГ по методике Judkins (1967г) с использованием, как правило, трансфеморального доступа в условиях рентгеноперационной на ангиографических установках “Philips Integris Allura” и “General Electric Innova 4100”. Для количественной оценки стенозов применяли компьютерную программу установки “General Electric Innova 4100”.

Определение биохимических параметров проводили в сыворотке или плазме крови, полученной стандартными методами из венозной крови, взятой после 12-часового голодания перед проведением КАГ. Уровень адипонектина определяли с помощью иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя: (BioVendor, Чехия). Геномную ДНК выделяли с помощью набора QIAamp® DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия). Концентрацию ДНК определяли на спектрофотометре Nano Photometer (IMPLEN, Германия). Для анализа были выбраны 4 ВНП (rs17300539, rs182052, rs266729, rs2241766), которые, как было показано ранее, оказывают влияние на уровень сывороточного адипонектина [7, 12, 13]. Генотипирование ВНП осуществляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе Applied Biosystems, 7500 Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием методики TaqMan. Генотипирование rs17300539, rs182052, rs266729 и rs2241766 осуществляли с по-мощью наборов фирмы СИНТОЛ (Россия) в соответствии с протоколом фирмы производителя. Аллели трех исследуемых ВНП (rs17300539 G/A (-11391); rs182052 (G/A (-10066); rs266729(C/G (-11365)) с однонаправленным эффектом объединяли в единую шкалу генетического риска (ШГР) посредством суммирования по формуле:

Суммарный балл ШГР = N (количество) минорного аллеля (rs17300539)*1 + N минорного аллеля (rs182052) + N минорного аллеля (rs266729)*1. Таким образом, минимальное значение ШГР для изучаемой выборки составило 0 баллов, максимальное 6 баллов.

Соответствие частот генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга оценивали по критерию χ^2 с помощью программы Rodriquez [21]. Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.6.0. Данные представлены медианой (M) и 25-75 квартилем распределения (Q 25-75). При сравнении групп по количественному признаку использовали критерий Манна-Уитни. При сравнении групп по качественному признаку использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера (для бинарных признаков). Тестировали рецессивную и доминантную модель для каждого ВНП. Статистически достоверными считали различия при $p<0,05$.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Общая группа (N=451)
Возраст, (лет)*	61,0 [55,0-69,0]
Мужчины, %	70,73
Вес, (кг)*	84,75 [75,00-95,00]
ИМТ, (кг/м^2)*	28,73 [26,22-32,83]
Объем талии, (см)*	100 [94,00-106,00]
Курение, %	16,41
АГ, %	97,55
СД 2 типа, %	17,29
ОХ, (моль/л)*	4,8 [4,00-5,70]
ХС-ЛПОНП, (ммоль/л)*	0,71 [0,52-0,95]
ХС-ЛПНП, (ммоль/л)*	2,96 [2,27-3,87]
ХС-ЛПВП, (ммоль/л)*	0,97 [0,84-1,14]
ТГ, (ммоль/л)*	1,58 [1,14-2,11]
Адипонектин, (мкг/мл^{x10})*	7,89 [5,64-11,83]
СРБ, (мг/л)*	2,70 [1,20-5,80]
ЛП (а), (мг/дл)*	16,60 [7,45-44,35]
Количество пораженных магистральных артерий*	2,0 [1,0-3,0]
Количество пораженных коронарных артерий, включая ветви 1-2 порядка*	2,5 [1,0-4,0]
SYNTAX Score*	12,00 [5,00-22,00]
GENSINI Score*	34 [8-72]
ИБС, %	41,46
ПИКС, %	41,46
Нестаб, %	4,88
ЧКВ+стентирование, %	15,52
ИБС (ПИКС+нестаб+ЧКВ), %	50,33
Рестеноз после ЧКВ, %	6,87

Примечание: * — данные представлены в виде медианы (25-75 перцентиль).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ОХ — общий холестерин, ХС-ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС–ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды, СРБ — С-реактивный белок, ЛП (а) — липопротеин (а), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, нестаб — нестабильная стенокардия, ЧКВ — чрескожное вмешательство.

Результаты

Всего в исследование был включен 451 пациент, доля мужчин и женщин составила 70,73% (n=319) и 29,27% (n=132), соответственно. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Примерно 98% пациентов имели артериальную гипертонию.

Изучаемые нами ВНП гена *ADIPOQ* были ассоциированы с плазменным уровнем адипонектина и выраженностью коронарного атеросклероза (табл. 2). Так, для rs182052 (G/A (-10066)) в группе пациентов с генотипами GA и AA уровень адипонектина был достоверно ниже, чем в группе пациентов с генотипом GG (7,67 [5,35-10,77] мкг/мл против 8,15 [6,10-12,64] мкг/мл, соответственно, (p=0,027)). Для rs266729 (C/G (-11365)) в группе пациентов с генотипами CC и CG

Таблица 2

Ассоциация ВНП гена *ADIPOQ* с плазменным уровнем адипонектина и атеросклерозом

rs17300539 *(ADIPOQ)*										
Показатель	GG+GA		AA		p-value	GG		GA+AA		p-value
	N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1		N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1	
Возраст, (лет)	449	61,0 [55,0-69,0]	2	51,0 [49,0-53,0]	0,077	388	61,0 [55,0-69,0]	63	63,0 [57,0-71,0]	0,158
Адипонектин	446	7,92 [5,63-11,83]	2	7,02 [6,26-7,78]	0,635	385	7,79 [5,54-11,48]	63	8,44 [6,60-12,31]	0,084
Syntax score	449	12,00 [5,00-22,00]	2	10,25 [4,00-16,50]	0,669	388	12,00 [5,00-21,75]	63	12,00 [4,00-24,00]	0,948
Gensini score	449	34,00 [8,00-70,00]	2	57,75 [32,00-83,50]	0,514	388	34,00 [8,00-71,00]	63	40,00 [3,00-77,00]	0,854
Количество пораженных магистральных артерий	449	2,0 [1,0-3,0]	2	1,50 [1,0-2,0]	0,714	388	2,0 [1,0-3,0]	63	2,0 [1,0-3,0]	0,726
Количество пораженных коронарных артерий, включая ветви 1-2 порядка	448	2,50 [1,0-4,0]	2	2,0 [1,0-3,0]	0,677	387	3,0 [1,0-4,0]	63	2,0 [1,0-4,0]	0,711

rs182052 *(ADIPOQ)*										
Показатель	GG+GA		AA		p-value	GG		GA+AA		p-value
	N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1		N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1	
Возраст, (лет)	377	61,0 [55,0-69,0]	74	62,0 [57,0-70,0]	0,168	180	61,0 [55,0-69,0]	271	62,0 [55,0-69,0]	0,667
Адипонектин	374	7,95 [5,79-12,06]	74	7,63 [5,01-10,53]	0,131	178	8,15 [6,10-12,64]	270	7,67 [5,35-10,77]	0,027
Syntax score	377	12,00 [5,00-21,50]	74	14,25 [8,00-23,50]	0,208	180	12,00 [4,00-20,75]	271	12,00 [5,00-23,00]	0,449
Gensini score	377	34,00 [7,00-70,00]	74	39,00 [17,00-80,00]	0,339	180	35,50 [5,50-72,00]	271	34,00 [9,00-70,00]	0,884
Количество пораженных магистральных артерий	377	2,0 [1,0-3,0]	74	2,0 [1,0-3,0]	0,747	180	2,0 [1,0-3,0]	271	2,0 [1,0-3,0]	0,419
Количество пораженных коронарных артерий, включая ветви 1-2 порядка	376	2,0 [1,0-4,0]	74	3,0 [1,0-4,0]	0,798	179	2,0 [1,0-4,0]	271	3,0 [1,0-4,0]	0,736

rs2241766 *(ADIPOQ)*										
Показатель	TT+TG		GG		p-value	TT		TG+GG		p-value
	N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1		N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1	
Возраст, (лет)	449	61,0 [55,0-69,0]	2	69,0 [64,0-74,0]	0,192	395	61,0 [55,0-69,0]	56	61,0 [56,0-66,0]	0,875
Адипонектин	446	7,89 [5,65-11,83]	2	7,61 [4,16-11,06]	0,638	392	7,80 [5,63-11,39]	56	8,18 [5,82-15,29]	0,220
Syntax score	449	12,00 [5,00-22,00]	2	33,25 [24,50-42,00]	0,061	395	12,00 [5,00-22,50]	56	10,00 [5,50-19,50]	0,298
Gensini score	449	34,00 [8,00-70,00]	2	137,00 [98,00-176,00]	0,036	395	35,00 [8,00-70,00]	56	34,00 [4,50-77,00]	0,899
Количество пораженных магистральных артерий	449	2,0 [1,0-3,0]	2	2,50 [2,0-3,0]	0,347	395	2,0 [1,0-3,0]	56	1,0 [1,0-2,0]	0,067
Количество пораженных коронарных артерий, включая ветви 1-2 порядка	448	2,0 [1,0-4,0]	2	4,0 [3,0-5,0]	0,218	394	3,0 [1,0-4,0]	56	2,0 [1,0-3,0]	0,125

rs266729 *(ADIPOQ)*										
Показатель	CC+CG		GG		p-value	CC		CG+GG		p-value
	N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1		N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1	
Возраст, (лет)	398	61,0 [55,0-69,0]	53	62,0 [55,0-70,0]	0,412	243	61,0 [55,0-70,0]	208	62,0 [56,0-67,0]	0,701
Адипонектин	395	7,95 [5,80-12,31]	53	6,77 [4,97-9,54]	0,037	241	7,95 [6,03-12,19]	207	7,87 [5,29-11,08]	0,162
Syntax score	398	12,00 [5,00-22,00]	53	13,00 [9,00-22,00]	0,494	243	11,00 [4,00-22,00]	208	13,00 [5,00-22,00]	0,386
Gensini score	398	35,00 [8,00-72,00]	53	32,00 [16,00-66,00]	0,875	243	35,00 [8,00-74,00]	208	34,00 [8,00-66,50]	0,890
Количество пораженных магистральных артерий	398	2,0 [1,0-3,0]	53	2,0 [1,0-3,0]	0,888	243	2,0 [1,0-3,0]	208	2,0 [1,0-3,0]	0,534
Количество пораженных коронарных артерий, включая ветви 1-2 порядка	397	2,0 [1,0-4,0]	53	3,0 [1,0-3,0]	0,583	242	2,0 [1,0-4,0]	208	3,0 [1,0-4,0]	0,817

Таблица 3

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от значений ШГР

Показатель	I группа пациентов Генетическая шкала (0-2) (N=186)	II группа пациентов Генетическая шкала (3-6) (N=265)	p-value
Мужчины, %	71,51	70,19	0,762
Возраст, (лет)*	61,0 [55,0-69,0]	62,0 [55,0-68,0]	0,727
Вес, (кг)*	83,00 [74,00-90,00]	86,00 [76,00-95,00]	0,153
ИМТ, (кг/м^2)*	28,08 [25,71-32,64]	29,39 [26,50-33,09]	0,062
Объем талии, (см)*	98,00 [94,00-104,00]	101,00 [96,00-107,00]	0,068
Курение, %	12,37	19,24	0,201
АГ, %	98,39	96,98	0,248
СД 2 типа, %	11,83	21,13	0,010
ОХ, (моль/л)*	4,60 [3,90-5,50]	5,00 [4,00-5,90]	0,029
ХС-ЛПОНП, (ммоль/л)*	0,69 [0,50-0,89]	0,72 [0,54-0,98]	0,127
ХС-ЛПНП, (ммоль/л)*	2,80 [2,22-3,69]	3,09 [2,31-4,06]	0,032
ХС-ЛПВП, (ммоль/л)*	0,97 [0,86-1,17]	0,97 [0,81-1,12]	0,316
ТГ, (ммоль/л)*	1,50 [1,09-1,95]	1,62 [1,18-2,20]	0,085
Адипонектин, (мкг/мл^{x10})*	8,29 [6,17-12,63]	7,64 [5,34-10,61]	0,012
IL-6, (пг/мл)*	0,86 [0,26-2,82]	0,93 [0,21-2,70]	0,824
Эндотелин, (фмоль/мл)*	1,41 [0,79-2,75]	1,65 [0,94-3,04]	0,298
Инсулин, (мкЕд/мл)*	10,25 [7,15-13,95]	10,50 [7,50-15,00]	0,287
СРБ, (мг/л)*	3,15 [1,40-6,15]	2,55 [1,10-5,60]	0,204
ЛП (а), (мг/дл)*	16,35 [8,60-45,00]	16,95 [6,40-42,30]	0,307
Количество пораженных магистральных артерий*	2 [1-3]	2 [1-3]	0,396
Количество пораженных коронарных артерий, включая ветви 1-2 порядка*	2 [1-4]	3 [1-4]	0,747
SYNTAX Score*	11,50 [4,00-20,50]	12,00 [5,00-23,00]	0,311
GENSINI Score*	34,50 [6,00-72,00]	34,00 [9,00-70,00]	0,728
ИБС, %	40,86	41,89	0,828
ПИКС, %	40,86	41,89	0,828
Нестаб, %	2,15	6,79	0,024
ЧКВ+стентирование, %	14,51	16,23	0,622
ИБС (ПИКС+нестаб+ЧКВ), %	46,77	52,83	0,206
Рестеноз, %	8,60	5,66	0,225

Примечание: * — данные представлены в виде медианы (25-75 перцентиль).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ОХ — общий холестерин, ХС-ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС–ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды, СРБ — С-реактивный белок, ЛП (а) — липопротеин (а), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, нестаб — нестабильная стенокардия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

уровень адипонектина был достоверно выше, чем в группе пациентов с генотипом GG (7,95 [5,80-12,31] мкг/мл против 6,77 [4,97-9,54] мкг/мл, соответственно, (p=0,037)). Для ВНП rs 2241766 (A/G (+349)) значение Gensini score в группе пациентов с генотипом GG было достоверно выше, чем в группе пациентов с генотипами TT и TG (137 [98,00-176,00] против 34 [8,00-70,00], соответственно, (p=0,036)), однако генотип GG имели всего 2 пациента. Поэтому для исключения случайных находок в виду малого числа гомозигот, результаты генотипирования трех ВНП гена *ADIPOQ* были объединены в единую ШГР. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от значений ШГР показана в таблице 3. Все пациенты были разделены на 2 группы по значению ШГР (⩽2 и >2). Группа со значениями ⩽2 достоверно отличалась от группы со значениями >2: по уровню адипонектина — 8,29 [6,17-12,63] мкг/мл против 7,64 [5,34-10,61] мкг/мл (p=0,012), общего холестерина — 4,60 [3,90-5,50] ммоль/л против 5,00 [4,00-5,90] ммоль/л (p=0,029), ХС-ЛПНП — 2,80 [2,22-3,69] ммоль/л против 3,09 [2,31-4,06] ммоль/л (p=0,031), а также частоте СД 2 типа — 11,83% против 21,13% (p=0,01) и частоте развития нестабильной стенокардии — 2,15% против 6,79% (p=0,024), соответственно. Различий между группами по выраженности коронарного атеросклероза и показателям Syntax и Gensini score получено не было.

Обсуждение

Выбранные нами для исследования ВНП rs17300539, rs182052, rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ* ранее показали ассоциацию с плазменным уровнем адипонектина в различных популяциях [15-17]. В нашей работе мы также выявили ассоциацию двух ВНП: rs182052 и rs266729 с плазменным уровнем адипонектина, еще для одного ВНП rs17300539 имелась тенденция. Мы не выявили ассоциаций изучаемых ВНП с наличием и степенью выраженности коронарного атеросклероза. Только rs2241766 ассоциировался с показателем Gensini score в рецессивной модели, однако минорный генотип GG имели всего 2 пациента и полученные различия могут быть случайны и требуют подтверждения. Для повышения мощности исследования мы объединили два ВНП, показавших ассоциацию с плазменным уровнем адипонектина и ВНП rs17300539 для которого имелась тенденция к ассоциации в единую ШГР и впервые показали ее ассоциацию как с уровнем адипонектина, так и с наличием нестабильной стенокардии. Кроме того, ШГР была ассоциирована с наличием СД 2 типа, уровнем общего холестерина и холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Варианты гена *ADIPOQ* в ранее проведенных исследованиях показывали ассоциацию не только с плазменным уровнем адипонектина, но и с СД 2 типа и с ожирением [7, 12, 15-17]. В частности, в работе Hui S, et al. была показана протективная роль генотипа GA полиморфизма rs182052 при развитии СД 2 типа [16]. В исследовании Ramya K, et al. также была выявлена связь с гиперадипонектинемией для ряда минорных аллелей ВНП rs17300539, rs3774261, rs2241767 у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе и у пациентов без ожирения. Такая же связь наблюдалась у пациентов с ожирением для минорных аллелей для вышеперечисленных ВНП. Что касается ассоциации с СД, то из 8 вариантов четыре ВНП, а именно: +276 G/T (rs1501299), -4522 C/T (rs822393), -11365 C/G (rs266729) и +712 G/A (rs3774261) были значительно связаны с СД 2 типа в данной популяции. ВНП -3971 A/G (rs822396) и -11391 G/A (rs17300539) были связаны с СД 2 типа опосредованно через ожирение (ассоциация с СД потеряна после корректировки на ИМТ). Выявлена независимая ассоциация +276 G/T (rs1501299) и -3971 A/G (rs822396) ВНП с генерализованным ожирением и +349 A/G (rs2241767) с центральным ожирением [7]. В исследовании Al Saleh A, et al. у белых европейцев были выявлены как низкие (rs1501299), так и высокие (rs182052) уровни сывороточного адипонектина после корректировки на возраст, ИМТ и пол. Было показано, что у гомозигот rs182052 с возрастом уровень сывороточного адипонектина повышается при диете, обогащенной высоко мононенасыщенными жирными кислотами и снижается при обезжиренной диете [13].

Muiya N, et al. установили корреляцию ряда ВНП 3'UTR области гена *ADIPOQ* с метаболическими факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями, тем самым показав важность этого локуса гена в патогенезе атеросклероза [14].

Таким образом, ряд проведенных ранее работ показывает наличие четкой ассоциативной связи между ВНП гена *ADIPOQ* с уровнем адипонектина, а также атеросклерозом и СД 2 типа в разнообразных популяциях при различных условиях.

В нашей же работе, проведенной на выборке пациентов из российской популяции, не удалось найти прямой связи отобранных ВНП с коронарным атеросклерозом, но, тем не менее, была подтверждена устойчивая связь ряда ВНП с СД 2 типа и уровнем плазменного адипонектина крови, а также выявлена корреляция ШГР с нестабильной стенокардией. Рассматривая связь ШГР с нестабильной стенокардией, обнаруженную в настоящей работе, и с выраженностью коронарного атеросклероза, мы можем сделать заключение, что, несмотря на отсутствие прямой связи, ШГР связана с атеросклерозом косвенно, посредством ассоциации последней с последствиями и исходами атеросклероза, которые проявились конкретно у данной выборки, и протекающими в виде нестабильной стенокардии. Требуется дальнейшее изучение данного вопроса с возможным расширением выборки пациентов и включения в исследование большего числа женщин.

Заключение

Генетическая шкала на основе трех ВНП гена *ADIPOQ* определяет плазменный уровень адипонектина и риск наличия нестабильной стенокардии и СД, но не степень выраженности коронарного атеросклероза.

Конфликт интересов. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-00272.

Литература

1. Kumada M, Kihara K, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:85-9. doi:10.1161/01.ATV.0000048856.22331.50.
2. Hao G, Li W, Guo R, et al. Serum total Adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: a meta-analysis of 17 prospective studies. Atherosclerosis. 2013;228:29-35. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.018.
3. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, et al. Adiponectin: More than Just Another Fat Cell Hormone. Diabetes Care. 2003 Aug;26(8):2442-50. doi:10.2337/diacare.26.8.2442.
4. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):85-97. doi:10.1038/nri2921.
5. Meshkov AN, Sherbakova NV. Molecular genetic diagnosis of predisposition to the development of coronary heart disease: the current state of the problem. Consilium Medicum. 2016;18(12):22-6. (In Russ.) Мешков А. Н., Щербакова Н. В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. Consilium Medicum. 2016;18(12):22-6.
6. Meshkov AN, Malyshev PP, Kuharchuk VV. Family hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. Ther. arch. 2009;81(9):23-8. (In Russ.) Мешков А. Н., Малышев П. П., Кухарчук В. В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. Терапевтический архив. 2009;81(9):23-8.
7. Ramya K, Ayyappa KA, Ghosh S, et al. Genetic association of *ADIPOQ* gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in south Indian population. Gene. 2013 Dec 15;532(2):253-62. doi:10.1016/j.gene.2013.09.012.
8. Walter K, Min JL, Huang J, et al. The UK10K project identifies rare variants in health and disease. Nature. 2015;526(7571):82-90. doi:10.1038/nature14962.
9. Chepetova TV, Meshkov AN. Hypertriglyceridemia: etiology, pathogenesis, diagnosis. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(5):94-100. (In Russ.) Чепетова Т. В., Мешков А. Н. Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(5):94-100.
10. Pei Y, Xu Y, Niu W. Causal relevance of circulating adiponectin with cancer: a meta-analysis implementing Mendelian randomization. Tumor Biol. 2015;36:585-94. doi:10.1007/s13277-014-2654-x.
11. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. World J Diabetes. 2015 February 15;6(1):151-66. doi:10.4239/wjd.v6.i1.151.
12. Mackevics V, Heid IM, Wagner SA, et al. The adiponectin gene is associated with adiponectin levels but not with characteristics of the insulin resistance syndrome in healthy Caucasians. European Journal of Human Genetics. 2006;14:349-56. doi:10.1038/sj.ejhg.5201552.
13. AlSaleh A, O'Dell SD, Frost GS, et al. Single nucleotide polymorphisms at the *ADIPOQ* gene locus interact with age and dietary intake of fat to determine serum adiponectin in subjects at risk of the metabolic syndrome. Am J Clin Nutr. 2011;94:262-9. doi:10.3945/ajcn.111.014209.
14. Muiya N, Al-Najai M, Tahir AI, et al. The 3′-UTR of the adiponectin Q gene harbours susceptibility loci for atherosclerosis and its metabolic risk traits. BMC Med Genet. 2013;14:127. doi:10.1186/1471-2350-14-127.
15. Mtiraoui N, Ezzidi I, Turki A, et al. Single-nucleotide polymorphisms and haplotypes in the adiponectin gene contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in Tunisian Arabs. Diabetes Res Clin Pract. 2012 Aug;97(2):290-7. doi:10.1016/j.diabres.2012.02.015.
16. Hui S, Ying L, Juan D, et al. Application of Back Propagation Artificial Neural Network on Genetic Variants in Adiponectin *ADIPOQ*, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ, and Retinoid X Receptor-α Genes and Type 2 Diabetes Risk in a Chinese Han Population. Diabetes Technol Ther. 2012 Mar;14(3):293-300. doi:10.1089/dia.2011.0071.
17. Richardson DK, Schneider J, Fourcaudot MJ, et al. Association between variants in the genes for adiponectin and its receptors with insulin resistance syndrome (IRS)-related phenotypes in Mexican Americans. Diabetologia. 2006 Oct;49(10):2317-28. doi:10.1007/s00125-006-0384-3.
18. Gumanova NG, Metelskaya VA, Gavrilova NE, et al. Ratios of leptin to insulin and adiponectin to endothelin are sex-dependently associated with extent of coronary atherosclerosis. Biomarkers. 2017;22(3-4):239-45. doi:10.1080/1354750X.2016.1201539.
19. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Ozerova IN, et al. Features of the sub-fraction spectrum of apolipoprotein B-containing lipoproteins in patients with carotid and or coronary atherosclerosis Russ J Cardiol. 2016;21(10):64-70. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Озерова И. Н., и др. Особенности субфракционного спектра аполипопротеин B-содержащих липопротеинов у больных с каротидным и/или коронарным атеросклерозом Российский кардиологический журнал. 2016;21(10):64-70. doi:10.15829/1560-4071-2016-10-64-70.
20. Diagnostics and therapy of stable angina. Russian guidelines. 2nd revision. Cardiovascular therapy and prevention. 2008;7(6), suppl. 4, p. 40. (In Russ.) Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. 2 пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6), прил. 4, с. 40.
21. Rodriguez S, Gaunt TR, Day INM. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. Am J Epidemiol. 2009;169(4):505-14. doi:10.1093/aje/kwn359.

АССОЦИАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С ПРИЗНАКАМИ НЕСТАБИЛЬНОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ

Балацкий А. В.[1], Самоходская Л. М.[1], Бойцов С. А.[2], Ткачук В. А.[1,2]

Цель. Провести анализ возможных ассоциаций полиморфизма генов урокиназной системы и матриксных металлопротеиназ с критериями нестабильности атеросклеротических поражений сонных артерий.

Материал и методы. Обследовано 50 пациентов с каротидным атеросклерозом (32 мужчины и 18 женщин). Критериями включения являлись стеноз сонной артерии 70% и более и перенесённая в связи с этим каротидная эндартерэктомия. Пациенты были подразделены на группы в зависимости от макроскопических признаков нестабильности атеросклеротических поражений и в зависимости от толщины фиброзной капсулы. Группы сравнивались по частотам однонуклеотидных полиморфизмов C(-1306)T (rs243865) гена *MMP2*, C(-1562)T (rs3918242) и A855G (Gln279Arg, rs17576) гена *MMP9*, Pro141Leu (C7240T, rs2227564) и C/T 3′-UTR (rs4065) гена *PLAU*, Lys220Arg (A659G, rs2302524) и T(-516)C (rs344781) гена *PLAUR*, (-675)4G/5G (rs1799768) гена *SERPINE1*.

Результаты. Однофакторный анализ показал ассоциацию вариантов 279Gln/Gln гена *MMP9* и 141Leu/Leu гена *PLAU* с развитием макроскопически стабильных бляшек. По данным многофакторного анализа только носительство генотипа 141Leu/Leu гена *PLAU* ассоциировано с развитием стабильных бляшек. Для группы носителей генотипов 141Pro/Leu и 141Leu/Leu отношение шансов составляет 0,22 (95% доверительный интервал 0,05-0,93). С развитием бляшек, имеющих толщину капсулы менее 65 мкм, по данным однофакторного анализа ассоциированы варианты 3′-UTR C/T гена *PLAU* и (-516)T/C гена *PLAUR*, а также нормальная масса тела. Наличие ожирения и носительство аллели (-516) C гена *PLAUR* являются протективными для развития бляшек с тонкой капсулой. У пациентов с отсутствием ожирения и генотипом (-516)T/T гена *PLAUR* отношение шансов выявления атеросклеротической бляшки с тонкой капсулой составляет 10,16 (95% доверительный интервал 2,57-40,16).

Заключение. В работе показана ассоциация полиморфизма генов урокиназной системы (урокиназного активатора плазминогена и его рецептора) с критериями нестабильности атеросклеротических поражений. Также продемонстрирована ассоциация ожирения с развитием более стабильных бляшек.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):32–38
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-32-38

Ключевые слова: атеросклероз, нестабильная бляшка, урокиназный активатор плазминогена, матриксные металлопротеиназы, генетический полиморфизм.

Конфликт интересов: работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-24-00086) с использованием биоматериала человека, собранного и сохраняемого в рамках научной программы Научные основы создания национального банка-депозитария живых систем (соглашение РНФ № 14-50-00029), и оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития МГУ имени М. В. Ломоносова.

[1]ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва; [2]ФГБУ НМИЦ Кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Балацкий А. В.* — к.м.н., с.н.с. отдела лабораторной диагностики медицинского научно-образовательного центра, факультет фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6694-2231, Самоходская Л. М. — к.м.н., доцент, зав. отделом лабораторной диагностики медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0001-6734-3989, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Ткачук В. А. — д.б.н., профессор, акад. РАН, декан факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7492-747X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
balatsky@fbm.msu.ru

АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, КЭАЭ — каротидная эндартерэктомия ММП — матриксная металлопротеиназа, НУО — нарушения углеводного обмена, ОШ — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, *MMP2* — ген матриксной металлопротеиназы 2, *MMP9* — ген матриксной металлопротеиназы 9, *PLAU* — ген урокиназного активатора плазминогена, *PLAUR* — ген рецептора урокиназного активатора плазминогена, *SERPINE1* — ген ингибитора активатора плазминогена 1 типа, uPA — урокиназный активатор плазминогена, uPAR — рецептор урокиназного активатора плазминогена.

Рукопись получена 02.07.2018
Рецензия получена 05.07.2018
Принята к публикации 12.07.2018

ASSOCIATION OF MOLECULAR GENETIC FACTORS WITH THE SIGNS OF ATEROSCLEROTIC PLAQUES INSTABILITY

Balatsky A. V.[1], Samokhodskaya L. M.[1], Boytsov S. A.[2], Tkachuk V. A.[1,2]

Aim. Analysis of possible associations of polymorphisms of the urokinase system and matrix metalloproteases genes with criteria of atherosclerotic plaques instability.

Material and methods. Totally, 50 patients were investigated, with carotid atherosclerosis (32 males and 18 females). Inclusion criteria were carotid stenosis ⩾70% and carotid endarterectomy. Patients were selected to groups according to macroscopic signs of instability of the lesions and thickness of fibrous cap. The groups were compared by the rates of mononucleotide polymorphisms C(-1306)T (rs243865) gene *MMP2*, C(-1562)T (rs3918242) and A855G (Gln279Arg, rs17576) gene *MMP9*, Pro141Leu (C7240T, rs2227564) and C/T 3′-UTR (rs4065) gene *PLAU*, Lys220Arg (A659G, rs2302524) and T(-516)C (rs344781) gene *PLAUR*, (-675)4G/5G (rs1799768) gene *SERPINE1*.

Results. Monofactorial analysis showed the association of the variants 279Gln/Gln of gene *MMP9* and 141Leu/Leu gene *PLAU* with development of macroscopically stable plaques. By multifactorial analysis, only the carriage of genotype 141Leu/Leu gene *PLAU* was associated with development of stable plaques. For the group of genotype carriers 141Pro/Leu and 141Leu/Leu odds ratio is 0,22 (95% confidence interval 0,05-0,93). With the development of plaques with capsule less than 65 mcm, by monofactorial analysis, the associated variants are 3′-UTR C/T gene *PLAU* and (-516)T/C gene *PLAUR*, and normal body mass. Presence of obesity and the carriage of allele (-516) C gene *PLAUR* are protective against the thin cap plaques development. In patients with absent obesity and genotype (-516)T/T gene *PLAUR* odds ratio for the thin cap plaque occurrence is 10,16 (95% confidence interval 2,57-40,16).

Conclusion. In the work, an association is shown of the polymorphism of urokinase system gene (urokinase plasminogen activator and receptor) with criteria of atherosclerotic lesion instability. Also, an association demonstrated of obesity with more stable plaques.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):32–38
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-32-38

Key words: atherosclerosis, unstable plaque, urokinase plasminogen activator, matrix metalloproteases, genetic polymorphism.

Conflicts of Interest: supported by the grant from Russian Scientific Foundation (project № 14-24-00086) with human specimens collected and deposited in the framework of the program "Scientific foundations for national depository of life systems" (agreement of RSF № 14-50-00029), and equipment acquired by the Development program of Lomonosov MSU.

[1]Lomonosov Moscow State University, Moscow; [2]National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Balatsky A. V. ORCID: 0000-0002-6694-2231, Samokhodskaya L. M. ORCID: 0000-0001-6734-3989, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Tkachuk V. A. ORCID: 0000-0002-7492-747X.

Бессимптомные нестабильные атеросклеротические поражения — частое и опасное явление. Нестабильная атеросклеротическая бляшка (АСБ) — это бляшка с высоким риском тромбоза в ближайшем периоде времени [1]. Её отличают следующие признаки:

1) истончённая соединительнотканная капсула — как правило, пороговым значением считают толщину 65 мкм [2];
2) большое некротическое атероматозное ядро;
3) позитивное ремоделирование сосуда [1];
4) неоваскуляризация бляшки [3].

На стабильность АСБ влияет, в частности, повышенная активность внеклеточных матриксных металлопротеиназ (ММП) [4], разрушающих фиброзную капсулу. Однако не менее важной представляется роль системы урокиназного активатора плазминогена (uPA). Протеолитический домен uPA расщепляет неактивный плазминоген, переводя его в плазмин. Плазмин, в свою очередь, не только расщепляет фибрин, но и активирует ряд латентных ММП [5]. Кроме того, на поверхности клеток существует специфический рецептор uPA (uPAR). Связывание uPA с uPAR активирует uPA и обеспечивает образование плазмина в строго определенных участках клеточной поверхности (рис. 1). Существует также ингибитор uPA (PAI-1, кодируется геном *SERPINE1*).

В данной работе был проведен анализ возможных ассоциаций полиморфизма генов урокиназной системы и ММП (табл. 1) с критериями нестабильности АСБ сонных артерий.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В данное одномоментное исследование было включено 50 пациентов с атеросклерозом сонных артерий (32 мужчины и 18 женщин). Критериями включения являлись стенозирование сонной артерии более 70%, ставшее показанием к проведению каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ).

Разделение пациентов на группы производилось двумя способами в зависимости от макроскопических характеристик бляшки и толщины фиброзной капсулы.

Подгруппы в зависимости от макроскопических параметров:

1. Пациенты с атероматозными АСБ, соответствующими АСБ типа Va по классификации Американской ассоциации сердца (n=29).
2. Пациенты с фиброзными АСБ, соответствующими АСБ типа Vc по классификации Американской ассоциации сердца АСБ (n=21).

Подгруппы в зависимости от микроскопических параметров:

1. Пациенты с АСБ, имеющими толщину фиброзной капсулы <65 мкм (n=29).
2. Пациенты с АСБ, имеющими толщину фиброзной капсулы ⩾65 мкм АСБ (n=21).

По историям болезни всех пациентов изучались жалобы и анамнез. Принималось во внимание наличие артериальной гипертензии (АГ) и курение. Также учитывались данные физикального, лабораторного и инструментального обследований.

АГ диагностировалась при наличии в анамнезе повышений уровня систолического артериального давления >140 мм рт.ст. или диастолического артериального давления >90 мм рт.ст. длительностью не менее 1 года. Ожирение определяли при индексе массы тела (ИМТ) ⩾30 кг/м^2. Гиперхолестеринемией (ГХС) считалось повышение общего холестерина ⩾5,3 ммоль/л. Нарушениями углеводного обмена (НУО) считали нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа.

После операций КЭАЭ полученные фрагменты сонных артерий вскрывались, после чего обнаружен-

Таблица 1

Исследуемые полиморфные маркеры

Группа генов	Ген	Полиморфизм
Гены матриксных металлопротеиназ	*MMP2*	C(-1306)T (rs243865)
	MMP9	C(-1562)T (rs3918242)
		A855G (Gln279Arg, rs17576)
Гены урокиназной системы	*PLAU*	Pro141Leu (C7240T, rs2227564)
		3′-UTR C/T (rs4065)
	PLAUR	Lys220Arg (A659G, rs2302524)
		T(-516)C (rs344781)
	SERPINE1	(-675)4G/5G (rs1799768)

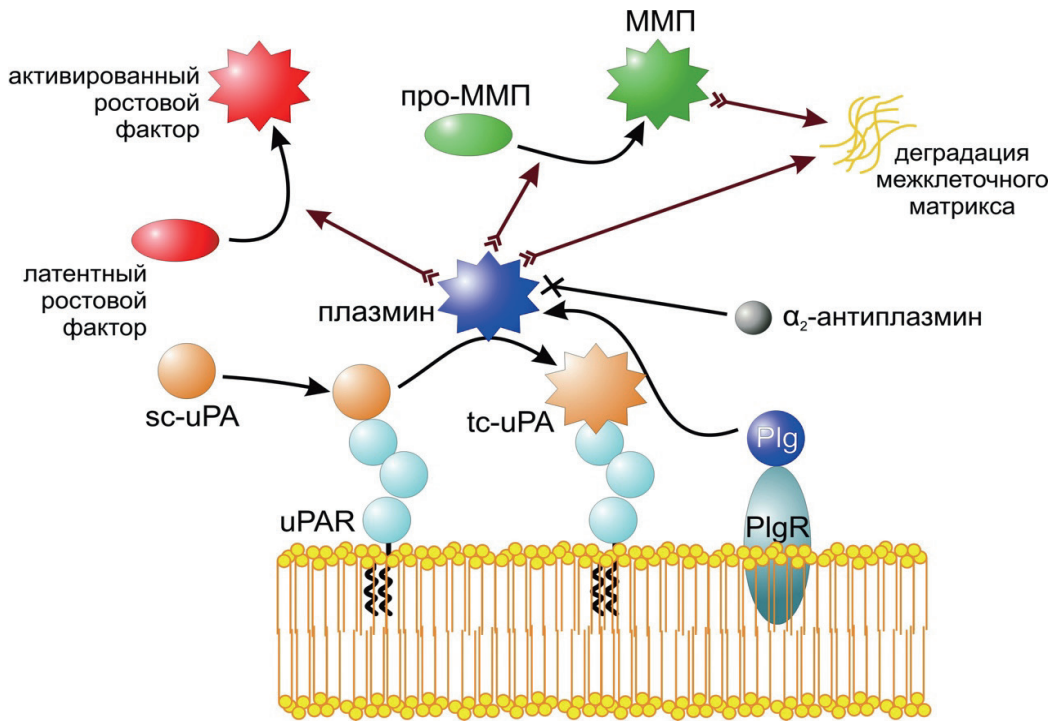


Рис. 1. Система uPA и деградация внеклеточного матрикса.
Сокращения: sc-uPA — одноцепочечная uPA, tc-uPA — двуцепочечная uPA, Plg — плазминоген, PlgR — рецептор плазминогена.

ные АСБ оценивались разделялись согласно классификации Американской ассоциации сердца [6]. Фрагменты, содержащие АСБ, замораживались в среде TissueTek, после чего изготавливались срезы толщиной 10 мкм. Толщина фиброзной капсулы оценивалась при микроскопии после окраски масляным красным “О”.

ДНК выделялась из венозной крови при помощи набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN). Для определения вариантов C(-1306)T (rs243865) гена *MMP2*, C(-1562)T (rs3918242) и A855G (Gln279Arg, rs17576) гена *MMP9*, Pro141Leu (C7240T, rs2227564) гена *PLAU* и Lys220Arg (A659G, rs2302524) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовались готовые наборы производства “ДНК-технология” (Россия). Определение вариантов C/T 3'-UTR (rs4065) гена *PLAU* и T(-516)C (rs344781) гена *PLAUR* проводилось посредством ПЦР с детекцией в реальном времени, применялись гидролизуемые зонды TaqMan. Для определения полиморфизма (-675)4G/5G (rs1799768) гена *SERPINE1* применялась аллель-специфичная ПЦР с раздельной амплификацией каждой аллели.

Статистическая обработка осуществлялась при помощи пакета программ Statistica 8.0. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Соответствие распределения нормальному проверялось при помощи критерия Шапиро-Уилка. В настоящей работе нормально распределённые данные не встречались. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

Для сравнения выборок по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни. Гипотезы об ассоциации между качественными признаками в таблицах сопряженности 2x2 и 2x3 проверялись при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, а также с использованием двустороннего точного теста Фишера при невозможности использования критерия χ^2.

Обработка данных также проводилась при помощи веб-программы SNP Stats. С помощью данной программы проведён анализ ассоциаций генотипов с необходимыми показателями на основе линейной или логистической регрессии [7]. Информационный критерий Акаике (ИКА) использовали для определения модели наследования, наиболее соответствующей полученным результатам (кодоминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная или лог-аддитивная). Предпочтение отдавалось моделям с наименьшими значениями ИКА, указывающими на хорошее соответствие данным при использовании меньшего числа параметров.

Для многофакторного анализа применялась модель многофакторной логистической регрессии.

Результаты

Как было указано выше, разделение пациентов на группы производилось в зависимости от макроскопических характеристик бляшки и толщины фиброзной капсулы. В таблицах 2 и 3 приведена клиническая характеристика обследованных групп.

Таблица 2

Характеристика пациентов, перенесших КЭАЭ, по группам в зависимости от макроскопических параметров АСБ

Показатель	Макроскопически нестабильная АСБ (n=29)	Макроскопически стабильная АСБ (n=21)	p
Возраст начала заболевания, лет	69,0 (60,0; 72,0)	71,0 (60,0; 73,0)	0,03
Мужской пол, %	62,1 (n=18)	66,7% (n=14)	0,97
Курение, %	34,5 (n=10)	47,6 (n=10)	0,52
Ожирение, %	41,4 (n=12)	38,1 (n=8)	0,95
ИМТ, кг/м^2	28,7 (26,6; 31,7)	30,2 (27,1; 34,9)	0,89
АГ, %	93,1 (n=27)	100,0 (n=21)	0,62
ГХС, %	27,6 (n=8)	19,1 (n=4)	0,72
НУО, %	37,9 (n=11)	9,52% (n=2)	0,05

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГХС — гиперхолестеринемия, ИМТ — индекс массы тела, НУО — нарушения углеводного обмена.

Таблица 3

Характеристика пациентов, перенесших КЭАЭ, по группам в зависимости от толщины капсулы АСБ

Показатель	Капсула АСБ <65 мкм (n=21)	Капсула АСБ ⩾65 мкм (n=29)	p
Возраст начала заболевания, лет	71,0 (65,0; 74,0)	71,0 (60,0; 73,0)	0,50
Мужской пол, %	71,4% (n=15)	58,6% (n=17)	0,53
Курение, %	52,4 (n=11)	31,0 (n=9)	0,22
Ожирение, %	19,1 (n=4)	55,2 (n=16)	0,02
ИМТ, кг/м^2	27,3 (26,4; 29,3)	30,2 (27,1; 34,9)	0,03
АГ, %	90,5 (n=19)	100,0 (n=29)	0,33
ГХС, %	33,3 (n=7)	17,2 (n=5)	0,33
НУО, %	23,8 (n=5)	27,6 (n=8)	0,98

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГХС — гиперхолестеринемия, ИМТ — индекс массы тела, НУО — нарушения углеводного обмена.

При разделении пациентов в зависимости от макроскопических параметров АСБ возраст лиц с фиброзными бляшками был больше. Очевидно, это связано с тем, что плотные фиброзные АСБ развиваются медленнее и такие пациенты переносят оперативное вмешательство на каротидных артериях позже. Тем не менее, возраст не был ассоциирован с толщиной капсулы АСБ, при этом толщина капсулы была ассоциирована с ожирением. Нестабильные бляшки с толщиной капсулы <65 мкм обнаруживались у 20,0% пациентов с ожирением и у 56,7% — при отсутствии ожирения: отношение шансов (ОШ) =0,19 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,05-0,73). При наличии ожирения медиана значения толщины фиброзной капсулы составила 166,2 (76,3; 390,7) мкм, тогда как у пациентов с нормальной массой тела медиана составила 60,5 (40,0; 241,9) мкм. Разница медиан значений толщины фиброзной капсулы АСБ была на уровне тенденции (p=0,06).

В таблицах 4 и 5 приведены результаты однофакторного анализа ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с признаками нестабильности атеросклеротических поражений — макроскопической характеристикой (табл. 4) и толщиной капсулы бляшки (табл. 5). Для каждого однонуклеотидного полиморфизма приведены данные по кодоминантной модели наследования, а также по модели, имеющей наименьшее значение информационного критерия Акаике. Расчёты выполнены с учётом поправки на пол, возраст, уровень общего холестерина плазмы крови, курение, наличие ожирения, АГ и НУО.

Представленные результаты демонстрируют, что с развитием макроскопически стабильных АСБ ассоциировано носительство вариантов 279Gln/Gln гена *MMP9* и 141Leu/Leu гена *PLAU*. Многофакторный анализ (табл. 6) показывает, что только генотип 141Leu/Leu гена *PLAU* ассоциирован с развитием стабильных поражений. По всей видимости, имеет значение и гетерозиготное носительство аллели 141Leu, поскольку для лог-аддитивной модели p=0,0032, а для группы носителей генотипов 141Pro/Leu и 141Leu/Leu ОШ составляет 0,22 (95% ДИ 0,05-0,93).

Тонкая фиброзная капсула (менее 65 мкм), как демонстрирует однофакторный анализ, ассоциирована с генотипами 3'-UTR C/T PLAU и (-516)T/C *PLAUR*. Кроме того, в многофакторном анализе (табл. 7) учитывалось наличие ожирения. Полиморфизм гена *PLAU* оказался незначимым, в то время как ожирение и вариант гена *PLAUR* сохранили ассоциацию с наличием истончённой капсулы АСБ. Таким образом, наличие у пациента ожирения и аллели (-516) C гена *PLAUR* являются факторами, препятствующими развитию поражения с тонкой капсулой.

Таблица 4

Ассоциация полиморфных генетических маркеров с макроскопическими параметрами АСБ

Модель	Генотип	Макроскопич, стабильная АСБ, % (n) (n=21)	Макроскопич, нестабильная АСБ, % (n) (n=29)	ОШ (95% ДИ)	p	ИКА
C(-1306)T (rs243865) *MMP2*						
КД	C/C	15 (71,4%)	14 (48,3%)	1,00	0,23	69,1
	C/T	6 (28,6%)	14 (48,3%)	3,28 (0,78-13,80)		
	T/T	0 (0%)	1 (3,5%)	NA (0,00-NA)		
Д	C/C	15 (71,4%)	14 (48,3%)	1,00	0,091	67,2
	C/T-T/T	6 (28,6%)	15 (51,7%)	3,32 (0,79-13,91)		
C(-1562)T (rs3918242) *MMP9*						
-	C/C	16 (76,2%)	22 (75,9%)	1,00	0,81	70
	C/T	5 (23,8%)	7 (24,1%)	1,20 (0,27-5,47)		
T(-516)C (rs344781) *PLAUR*						
КД	T/T	12 (57,1%)	16 (55,2%)	1,00	0,41	70,3
	T/C	6 (28,6%)	12 (41,4%)	1,75 (0,42-7,25)		
	C/C	3 (14,3%)	1 (3,5%)	0,28 (0,02-5,20)		
Р	T/T-T/C	18 (85,7%)	28 (96,5%)	1,00	0,28	68,9
	C/C	3 (14,3%)	1 (3,5%)	0,23 (0,01-4,01)		
C/T 3′-UTR (rs4065) *PLAU*						
КД	T/T	5 (23,8%)	11 (37,9%)	1,00	0,43	70,4
	C/T	9 (42,9%)	10 (34,5%)	0,41 (0,08-2,14)		
	C/C	7 (33,3%)	8 (27,6%)	1,09 (0,16-7,35)		
СД	T/T-C/C	12 (57,1%)	19 (65,5%)	1,00	0,2	68,4
	C/T	9 (42,9%)	10 (34,5%)	0,40 (0,09-1,68)		
Pro141Leu (C7240T, rs2227564) *PLAU*						
КД	Pro/Pro	8 (38,1%)	21 (72,4%)	1,00	0,003	60,4
	Pro/Leu	6 (28,6%)	7 (24,1%)	0,57 (0,11-3,00)		
	Leu/Leu	7 (33,3%)	1 (3,5%)	0,01 (0,00-0,37)		
Р	Pro/Pro-Pro/Leu	14 (66,7%)	28 (96,5%)	1,00	0,0008	58,9
	Leu/Leu	7 (33,3%)	1 (3,5%)	0,01 (0,00-0,42)		
(-675)4G/5G (rs1799768) *SERPINE1*						
КД	4G/4G	5 (23,8%)	12 (41,4%)	1,00	0,26	69,3
	4G/5G	12 (57,1%)	13 (44,8%)	0,33 (0,07-1,58)		
	5G/5G	4 (19,1%)	4 (13,8%)	1,19 (0,12-11,82)		
СД	4G/4G-5G/5G	9 (42,9%)	16 (55,2%)	1,00	0,1	67,4
	4G/5G	12 (57,1%)	13 (44,8%)	0,32 (0,08-1,32)		
A855G (Gln279Arg, rs17576) *MMP9*						
КД	Gln/Gln	12 (57,1%)	9 (31%)	1,00	0,047	66
	Gln/Arg	8 (38,1%)	16 (55,2%)	4,40 (0,87-22,14)		
	Arg/Arg	1 (4,8%)	4 (13,8%)	17,78 (0,93-339,64)		
Д	Gln/Gln	12 (57,1%)	9 (31%)	1,00	0,025	65
	Gln/Arg-Arg/Arg	9 (42,9%)	20 (69%)	5,45 (1,14-26,12)		
	Gln/Arg	8 (38,1%)	16 (55,2%)	2,30 (0,56-9,38)		
Л-А	---	---	---	4,30 (1,21-15,27)	0,014	64
Lys220Arg (A659G, rs2302524) *PLAUR*						
-	Lys/Lys	16 (76,2%)	21 (72,4%)	1,00	0,73	69,9
	Lys/Arg	7 (24,1%)	6 (28,6%)	1,81 (0,33-9,82)		

Примечание: обозначение моделей наследования: КД — кодоминантная, Д — доминантная, Р — рецессивная, СД — сверхдоминантная, Л-А — лог-аддитивная. NA — расчёт невозможен.

У пациентов с отсутствием ожирения и генотипом (-516)T/T *PLAUR* ОШ выявления бляшки с истончённой фиброзной капсулой составляет 10,16 (95% ДИ 2,57-40,16).

Обсуждение

В настоящей работе пациенты, перенесшие КЭАЭ, подразделялись на две группы. Фиброзные плотные бляшки (поражения типа Vc) считались макроскопи-

Таблица 5

Ассоциация полиморфных генетических маркеров с толщиной капсулы АСБ

Модель	Генотип	Капсула АСБ ⩾65 мкм, % (n) (n=29)	Капсула АСБ <65 мкм, % (n) (n=21)	ОШ (95% ДИ)	p	ИКА
C(-1306)T (rs243865) *MMP2*						
КД	C/C	16 (55,2%)	13 (61,9%)	1,00	0,68	72,6
	C/T	12 (41,4%)	8 (38,1%)	0,57 (0,14-2,31)		
	T/T	1 (3,5%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)		
Л-А	---	---	---	0,56 (0,14-2,20)	0,4	70,6
C(-1562)T (rs3918242) *MMP9*						
-	C/C	21 (72,4%)	17 (81%)	1,00	0,14	69,1
	C/T	8 (27,6%)	4 (19,1%)	0,28 (0,05-1,62)		
T(-516)C (rs344781) *PLAUR*						
КД	T/T	13 (44,8%)	15 (71,4%)	1,00	0,09	68,6
	T/C	14 (48,3%)	4 (19,1%)	0,21 (0,04-1,03)		
	C/C	2 (6,9%)	2 (9,5%)	1,70 (0,13-21,68)		
СД	T/T-C/C	15 (51,7%)	17 (81%)	1,00	0,031	66,7
	T/C	14 (48,3%)	4 (19,1%)	0,20 (0,04-0,95)		
C/T 3′-UTR (rs4065) *PLAU*						
КД	T/T	10 (34,5%)	6 (28,6%)	1,00	0,06	67,8
	C/T	8 (27,6%)	11 (52,4%)	3,66 (0,62-21,60)		
	C/C	11 (37,9%)	4 (19,1%)	0,41 (0,05-3,68)		
СД	T/T-C/C	21 (72,4%)	10 (47,6%)	1,00	0,026	66,4
	C/T	8 (27,6%)	11 (52,4%)	5,26 (1,10-25,15)		
Pro141Leu (C7240T, rs2227564) *PLAU*						
КД	Pro/Pro	16 (55,2%)	13 (61,9%)	1,00	0,8	72,9
	Pro/Leu	8 (27,6%)	5 (23,8%)	1,27 (0,25-6,38)		
	Leu/Leu	5 (17,2%)	3 (14,3%)	2,00 (0,25-16,09)		
Л-А	---	---	---	1,38 (0,52-3,71)	0,52	70,9
(-675)4G/5G (rs1799768) *SERPINE1*						
КД	4G/4G	9 (31%)	8 (38,1%)	1,00	0,5	72
	4G/5G	16 (55,2%)	9 (42,9%)	0,38 (0,08-1,95)		
	5G/5G	4 (13,8%)	4 (19,1%)	0,60 (0,06-6,32)		
Д	4G/4G	9 (31%)	8 (38,1%)	1,00	0,27	70,1
	4G/5G-5G/5G	20 (69%)	13 (61,9%)	0,42 (0,09-2,01)		
A855G (Gln279Arg, rs17576) *MMP9*						
КД	Gln/Gln	10 (34,5%)	11 (52,4%)	1,00	0,22	70,4
	Gln/Arg	16 (55,2%)	8 (38,1%)	0,25 (0,05-1,33)		
	Arg/Arg	3 (10,3%)	2 (9,5%)	0,34 (0,03-3,57)		
Д	Gln/Gln	10 (34,5%)	11 (52,4%)	1,00	0,087	68,4
	Gln/Arg-Arg/Arg	19 (65,5%)	10 (47,6%)	0,26 (0,05-1,32)		
Lys220Arg (A659G, rs2302524) *PLAUR*						
-	Lys/Lys	22 (75,9%)	15 (71,4%)	1,00	0,49	70,9
	Lys/Arg	7 (24,1%)	6 (28,6%)	1,81 (0,33-9,82)		

Примечание: обозначение моделей наследования: КД — кодоминантная, Д — доминантная, Р — рецессивная, СД — сверхдоминантная, Л-А — лог-аддитивная.

Таблица 6

Многофакторный анализ ассоциации полиморфных генетических маркеров с макроскопическими параметрами АСБ

Фактор	p для статистики Вальда	ОШ (95% ДИ)	p для модели логистической регрессии
PLAU 141Leu/Leu	0,041	0,09 (0,01-0,97)	0,01
MMP9 279Gln/Gln	0,414	0,58 (0,15-2,21)	

Таблица 7

Многофакторный анализ ассоциации различных факторов с толщиной капсулы АСБ

Фактор	p для статистики Вальда	ОШ (95% ДИ)	p для модели логистической регрессии
PLAU 3′-UTR C/T	0,08	3,56 (0,83-15,25)	<0,001
PLAUR (-516)T/C	0,014	0,14 (0,03-0,70)	
Наличие ожирения	0,005	0,11 (0,02-0,54)	

чески стабильными, а фиброатеромы (поражения типа Va) — макроскопически нестабильными.

Многофакторный анализ выявил только один молекулярно-генетический фактор, ассоциированный с макроскопическими характеристиками бляшки — однонуклеотидный полиморфизм Pro141Leu (C7240T, rs2227564) гена *PLAU*. Генотип 141LL существенно реже (в 11,1 раз, ОШ=0,09) обнаруживается при наличии фиброатеромы.

Таким образом, впервые была показана ассоциация полиморфизма Pro141Leu гена *PLAU* с типом развивающихся АСБ. Данных о взаимосвязи данного полиморфизма с заболеваниями сердечно-сосудистой системы крайне мало. При изучении литературы была найдена только одна статья, авторы которой продемонстрировали отсутствие ассоциации данного маркера с развитием инфаркта миокарда [8]. Полученные в нашей работе данные, тем не менее, позволяют говорить о существенной роли урокиназы в процессах развития АСБ. Аминокислотная замена в uPA приводит к увеличению гидрофобности кринглдомена, что снижает сродство uPA к фибрину и, возможно, прочим белкам внеклеточного матрикса [9]. Возможно, изменение аффинности uPA к матриксу бляшки приводит к меньшей его деградации в результате протеолиза и формированию бляшек, имеющих большую плотность и содержащих большее количество соединительной ткани.

С толщиной капсулы бляшки были ассоциированы полиморфизмы 3'-UTR C/T *PLAU* и (-516)T/C *PLAUR*; многофакторный анализ показал значимость только последнего. Эти данные хорошо соотносятся с результатами, показывающими повышение уровня uPAR в разорвавшихся АСБ, а также ассоциацию увеличения количества uPAR с содержанием в АСБ липидов, макрофагов и других воспалительных элементов [10, 11]. Кроме того, было продемонстрировано, что мутантный промотор гена *PLAUR* в 6 раз увеличивает экспрессию репортера (люциферазы) в линейных клетках [12]. Таким образом, полиморфизм промотора гена *PLAUR* может приводить к повышению уровня uPAR в АСБ, что, в свою очередь, усиливает миграцию макрофагов и протеолиз внутри бляшки, дестабилизируя её.

Из данных литературы следует, что наибольшим эффектом должен обладать генотип (-516)TT *PLAUR*. Несмотря на то, что при однофакторном анализе различия между группами по частотам генотипа (-516)TT не были статистически значимыми, при включении в анализ фактора ожирения генотип (-516)TT демонстрировал сильную ассоциацию с истончением капсулы (ОШ =10,16 при отсутствии ожирения). Генотип (-516) CC встречался редко (4 пациента в обеих группах), что не дало возможности показать его протективную роль.

Результаты генетического анализа позволяют предположить, что для дестабилизации АСБ система uPA играет существенную роль.

Заключение

В работе показана ассоциация полиморфизма генов урокиназной системы (урокиназного активатора плазминогена и его рецептора) с критериями нестабильности атеросклеротических бляшек. Неожиданным результатом является обнаружение протективной роли ожирения, что требует дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-24-00086) с использованием биоматериала человека, собранного и сохраняемого в рамках научной программы Научные основы создания национального банка-депозитария живых систем (соглашение РНФ № 14-50-00029), и оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития МГУ имени М. В. Ломоносова.

Благодарности. Авторы выражают благодарности Дарье Павловне Ивановой и Данияру Таалайбековичу Дыйканову.

Литература

1. Schaar JA, Muller JE, Falk E, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. European heart journal. 2004 Jun;25(12):1077-82. doi:10.1016/j.ehj.2004.01.002.
2. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2000 May;20(5):1262-75. doi:10.1161/01.ATV.20.5.1262.
3. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. Current opinion in cardiology. 2001 Sep;16(5):285-92.
4. Yla-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M, et al. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update. European heart journal. 2013 Nov;34(42):3251-8. doi:10.1093/eurheartj/eht301.
5. Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. Thromb Haemost. 2001 Jul;86(1):324-33. doi:10.1055/s-0037-1616230.
6. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1995 Sep 1;92(5):1355-74. doi:10.1161/01.CIR.92.5.1355.
7. Sole X, Guino E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics. 2006 Aug 1;22(15):1928-9. doi:10.1093/bioinformatics/btl268.
8. Xu J, Li W, Bao X, et al. Association of putative functional variants in the PLAU gene and the PLAUR gene with myocardial infarction. Clin Sci (Lond). 2010 Oct;119(8):353-9. doi:10.1042/CS20100151.
9. Yoshimoto M, Ushiyama Y, Sakai M, et al. Characterization of single chain urokinase-type plasminogen activator with a novel amino-acid substitution in the kringle structure. Biochimica et biophysica acta. 1996 Mar 7;1293(1):83-9. doi:10.1016/0167-4838(95)00228-6.
10. Edsfeldt A, Nitulescu M, Grufman H, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human atherosclerotic plaque. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2012 Dec;43(12):3305-12. doi:10.1161/STROKEAHA.112.664094.
11. Svensson PA, Olson FJ, Hagg DA, et al. Urokinase-type plasminogen activator receptor is associated with macrophages and plaque rupture in symptomatic carotid atherosclerosis. Int J Mol Med. 2008 Oct;22(4):459-64. doi:10.3892/ijmm_00000043.
12. Campbell DB, Li C, Sutcliffe JS, et al. Genetic evidence implicating multiple genes in the MET receptor tyrosine kinase pathway in autism spectrum disorder. Autism research : official journal of the International Society for Autism Research. 2008 Jun;1(3):159-68. doi:10.1002/aur.27.

ВЛИЯНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ ОКИСЛИТЕЛЬНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Ланкин В. З., Тихазе А. К., Коновалова Г. Г.

Цель. Изучить влияние терапии больных ишемической болезнью сердца (ИБС) статинами или ингибитором PCSK9 на уровень окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) плазмы крови и активность эритроцитарной Se-содержащей глутатионпероксидазы (GSH-Px).

Материал и методы. В исследование были включены больные ИБС (9-10 мужчин в группу), которым в течение 6 мес. проводили терапию с включением статинов — 40 мг/сут. правастатина (группа 1) или 0,4 мг/сут. церивастатина (группа 2), а также терапию с включением ингибитора PCSK9 — 420 мг/мес. эволокумаба (группа 3) в течение 1 года. Уровень липогидропероксидов в ЛНП (LOOH-ЛНП) измеряли в группах 1 и 2 при помощи модифицированного метода с использованием реагента Fe-ксиленолоранж; содержание окислительно модифицированных ЛНП (ок-ЛНП) в группе 3 — при помощи иммунохимического метода (тест-наборы Mercodia, Швеция). Активность GSH-Px во всех группах определяли при помощи модифицированного метода в сопряженной глутатионредуктазной системе с использованием гидропероксида трет-бутила в качестве субстрата.

Результаты. Одновременно со снижением уровня холестерина в ЛНП (ХС-ЛНП) в группах 1 и 2 значительно увеличивался (в группе 2 — в 6-7 раз через 3-6 мес. терапии) уровень LOOH-ЛНП. В группе 2 отмечено резкое падение активности GSH-Px, начиная с 3-го мес. терапии. В группе 3 на фоне снижения концентрации ХС-ЛНП обнаружено существенное снижение уровня ок-ЛНП при отсутствии изменений активности GSH-Px.

Заключение. Статины, эффективно снижая уровень ХС-ЛНП одновременно индуцируют окислительную модификацию ЛНП и снижают активность GSH-Px. Ингибитор PCSK9 не только эффективно снижает уровень ХС-ЛНП, но и содержание ок-ЛНП, не вызывая снижения активности GSH-Px.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):39–44
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-39-44

Ключевые слова: липогидропероксиды, окислительно модифицированные ЛНП, глутатионпероксидаза, статины, ингибитор PCSK9.

Конфликт интересов: работа выполнена при финансовой поддержке гранта № 14-15 00245 П Российского научного фонда.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Ланкин В. З.* — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ORCID: 0000-0002-8018-0296, Тихазе А. К. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ORCID: 0000-0003-3870-9923, Коновалова Г. Г. — к.б.н., с.н.с. отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ORCID: 0000-0002-0172-9472.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lankin941@mail.ru

GSH-Px — эритроцитарная Se-содержащая глутатионпероксидаза, LOOH-ЛНП — липогидропероксиды в изолированных липопротеидах низкой плотности, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АПФ/АРА — ангиотензинпревращающий фермент/антагонист рецепторов ангиотензина, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, ок-ЛНП — окислительно модифицированные липопротеиды низкой плотности, ХС — холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 20.06.2018
Рецензия получена 25.06.2018
Принята к публикации 03.07.2018

THE INFLUENCE OF HYPOLIPIDEMIC THERAPY ON THE LEVEL OF MODIFIED LOW DENSITY LIPOPROTEIDES

Lankin V. Z., Tikhaze A. K., Konovalova G. G.

Aim. To assess the influence of coronary heart disease patients (CHD) therapy with statins or PCSK9 inhibitors influence on the level of oxidatively modified low density lipoproteides (LDL) and activity of erythrocyte Se-glutathione peroxidase (GSH-Px).

Material and methods. To the study, CHD patients were included (9-10 males per group), who during 6 months were undergoing statin therapy — 40 mg per day of pravastatin (group 1) or 0,4 mg per day of cerivastatin (group 2), as the therapy with PCSK9 inhibitor — 420 mg per month evolocumab (group 3) during 1 year. The level of lipohydroperoxide in LDL (LOOH-LDL) was measured in the groups 1 and 2 with the modified method and usage of Fe-xilenolorange; content of oxidized LDL (oxLDL) in the group 3 — with immune chemistry method (assays Mercodia, Sweden). Activeness of GSH-Px in all groups was assessed with the modified methods bound with glutathione reductase system and tret-buthyl hydroperoxide as a substrate.

Results. Simultaneously with the decrease of LDL cholesterol in the groups 1 and 2 there was significant increase (in the group 2 — 6-7 times in 3-6 months of therapy) of the level of LOOH-LDL. In the group 2 there was marked significant decrease of GSH-Px activity beginning from the month 3. In the group 3, with decreased LDL cholesterol there was significant decline in oxLDL with changed activity of GSH-Px.

Conclusion. Statins, effectively decreasing the level of LDL cholesterol, simultaneously induce the oxidation of LDL and decrease the activity of GSH-Px. Inhibitor PCSK9 not only does effectively decrease the level of LDL cholesterol, but also the content of oxLDL, not leading to decreased GSH-Px activity.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):39–44
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-39-44

Key words: lipohydroperoxides, oxidatively modified LDL, glutathione peroxidase, statins, PCSK9 inhibitor.

Conflicts of Interest: supported by Russian Scientific Foundation, grant № 14-15 00245.

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Lankin V. Z. ORCID: 0000-0002-8018-0296, Tikhaze A. K. ORCID: 0000-0003-3870-9923, Konovalova G. G. ORCID: 0000-0002-0172-9472.

Использование гиполипидемических лекарственных средств является одним из основных принципов медикаментозной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза. В качестве холестерин-снижающих препаратов, в частности, активно используют ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые подавляют синтез холестерина (ХС) на раннем этапе — на стадии образования мевалоновой кислоты [1-3]. Тем не менее, ингибирование биосинтеза ХС лекарственными препаратами этого класса одновременно приводит к подавлению синтеза изопреноидов и селенопротеидов (рис. 1), что, соответственно, должно вызывать снижение образования двух важнейших компонентов природной антиоксидантной системы — коэнзима Q_{10} и Se-содержащей глутатионпероксидазы (GSH-Px) [2-3]. Следует отметить, что при терапии статинами у ряда больных наблюдаются характерные побочные явления, такие как миалгии, миопатии и, в тяжелых случаях, рабдомиолиз и почечная недостаточность [2-3], которые объяснимы возникновением дефицита коэнзима Q_{10} — промежуточного переносчика электронов в митохондриальной дыхательной цепи мышечных клеток. Действительно, снижение содержания коэнзима Q_{10} в липопротеидах низкой плотности (ЛНП) при терапии статинами неоднократно подтверждено экспериментально [2-3], причем нами было обнаружено, что при действии статинов имеет место существенное снижение уровня макроэргических фосфатов (АТФ и креатинфосфата) в кардиомиоцитах экспериментальных животных [3], которое может быть сопряжено с развитием дефицита коэнзима Q_{10} в сердечной мышце. Известно, что предатеросклеротическое поражение (липоидоз) в интиме возникает при неконтролируемом захвате циркулирующих в кровяном русле холестерин-содержащих ЛНП клетками стенки сосудов, в результате чего образуются обогащенные липидами так называемые “пенистые клетки” [1-2]. Полиеновые фосфолипиды наружного слоя частиц ЛНП способны к свободнорадикальному окислению, поскольку в кровотоке имеется большое количество индукторов их окисления, таких как кислород, ионы железа и гемопротеиды [1]. Показано, что восстановленная (фенольная) форма убихинона Q_{10} (коэнзима Q_{10}) является эффективным антиоксидантом, причем именно убифенол Q_{10} осуществляет защиту частиц ЛНП от свободнорадикального окисления [2, 3]. В процессе окисления ЛНП первичные продукты — липогидропероксиды претерпевают окислительную деструкцию с образованием α-оксоальдегидов, подобных 4-гидроксиноненалю и малоновому диальдегиду (МДА) [1, 3]. Альдегидные группы низкомолекулярного дикарбонила МДА способны легко реагировать с концевыми ε-аминогруппами аргинина в апопротеине B-100 частиц ЛНП, вызывая модификацию структуры белковой молекулы, вследствие чего окислительно-модифицированные ЛНП более эффективно захватываются клетками стенки сосудов с образованием “пенистых клеток” при помощи скэвинджер-рецепторов [2, 3]. Таким образом, подавление статинами биосинтеза ХС одновременно с уменьшением эффективности антиоксидантной защиты может приводить к усилению свободнорадикального окисления частиц ЛНП, провоцируя манифестирование атерогенных повреждений в стенке сосудов. Прямое антиоксидантное действие статинов маловероятно и экспериментально установлено не было, тем не менее в литературе имеются сведения об опосредованном “антиоксидантном” действии ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [4]. Нами впервые было продемонстрировано купирование образования окисленных ЛНП при комплексной терапии больных ИБС статинами с включением природных (коэнзим Q_{10}) и синтетических (пробукол) фенольных антиоксидантов [2, 3]. Еще одним из распространенных побочных эффектов статинов, кроме отмеченных выше, является обнаружение повышенного уровня трансаминаз печени (АЛТ, АСТ) в кровяном русле [3]. Очевидно, что это действие статинов связано с увеличением проницаемости биомембран гепатоцитов, которое, как показано в наших экспериментах, может быть вызвано инициацией свободнорадикального окисления в биомембранах клеток печени при введении статинов [3, 5]. Исходя из вышесказанного, назрела необходимость использования в качестве холестерин-снижающих препаратов лекарственных средств, имеющих механизм действия отличный от статинов. В последние годы в качестве холестерин-снижающих препаратов начали использоваться лиганды рецепторов к ЛНП — ингибиторы протеиновой конвертазы субтилизин-кексинового

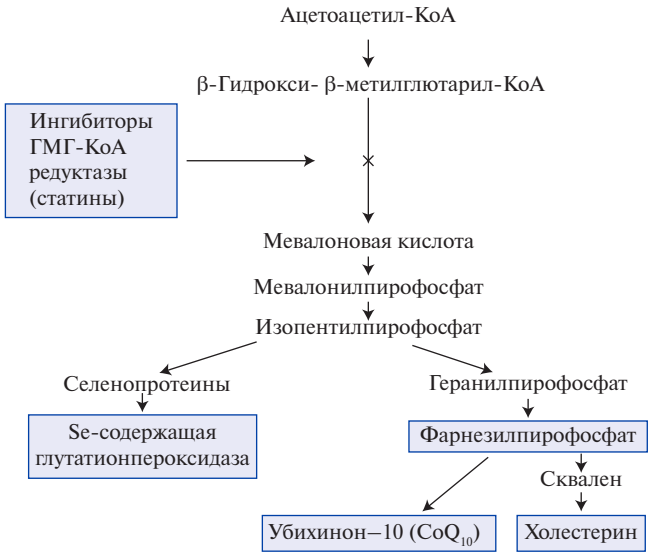


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины) на биосинтез холестерина, коэнзима Q_{10} и Se-содержащей глутатионпероксидазы [2].

типа 9 (protein convertase subtilisin/kexin tipe 9, PCSK9), содержащие моноклональные антитела к PCSK9 [6]. Блокада PCSK9 должна приводить к экспрессии рецепторов ЛНП в клетках печени, в результате чего утилизация ЛНП в печени может увеличиваться, а содержание ЛНП в плазме крови — уменьшаться. Действительно, использование препаратов, содержащих моноклональные антитела к PCSK9 приводит, по данным большого числа исследований, к стойкому и длительному снижению уровня общего ХС и холестерина ЛНП (ХС-ЛНП) у больных ИБС [6]. Тем не менее, в доступной литературе отсутствуют данные о влиянии терапии с использованием ингибиторов PCSK9 на уровень окислительно-модифицированных ЛНП и активность ключевого антиоксидантного фермента GSH-Px в крови больных ИБС. Исходя из вышесказанного, настоящая работа посвящена исследованию динамики содержания окисленных ЛНП (частиц ЛНП, содержащих гидропероксиацилы в фосфолипидах наружного слоя — LOOH-ЛНП) при действии статинов, а также изучению динамики уровня окислительно-модифицированных ЛНП (частиц ЛНП с альдегид-зависимой модификацией апопротеина B-100 — ок-ЛНП) в плазме крови больных ИБС в процессе терапии ингибитором PCSK9. Кроме того, в работе исследовали изменение активности GSH-Px в эритроцитах больных ИБС при терапии статинами или ингибитором PCSK9.

Материал и методы

В исследование были включены больные ИБС с гиперхолестеринемией, которые получали в течение 6 мес. гиполипидемическую терапию с включением ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы — правастатина в суточной дозе 40 мг (10 мужчин; 49±2,5 года) — группа 1, либо церивастатина в суточной дозе 0,4 мг (16 мужчин; 53±5 лет) — группа 2. Кроме того, в группу 3 было включено 9 мужчин со стабильной ИБС в возрасте 59±10 лет, у которых имелось документированное подтверждение атеросклеротического поражения не менее одной магистральной коронарной артерии по данным коронароангиографии. Пациенты этой группы получали стандартную терапию, включая антиагреганты, β-блокаторы и ингибиторы АПФ/АРА, причем до начала исследования все больные принимали максимально переносимую дозу статинов. Поскольку за время терапии статинами в группе 3 не было достигнуто целевых уровней ХС-ЛНП, пациентам была назначена гиполипидемическая терапия с включением ингибитора PCSK9 — эволокумаб в дозе 420 мг 1 раз в мес.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Содержание ХС-ЛНП определяли стандартными методами на химическом анализаторе Architect C 8000 фирмы Abbott (США) с использованием реактивов этой же фирмы. ЛНП из плазмы крови больных групп 1 и 2 выделяли при помощи дифференциального ультрацентрифугирования в градиенте плотности NaBr по модифицированному методу [7], используя препаративную рефрижераторную ультрацентрифугу Beckman L8-M (США) с угловым ротором Ti-50. Концентрацию липогидропероксидов в изолированных ЛНП (LOOH-ЛНП) определяли модифицированным колориметрическим методом, используя реакцию окисления ионов экзогенного Fe^{2+} гидропероксидами и анализируя содержание стехиометрически образованного Fe^{3+} при помощи цветной реакции с ксиленолоранжем [8] на спектрофотометре Hitachi-557 (Япония) до и после специфичного восстановления органических (липидных) гидропероксидов трифенилфосфином. Уровень окислительно модифицированных ЛНП (ок-ЛНП) в плазме крови определяли иммунохимическим методом с использованием планшетного спектрофотометра BioTek EL808 (США) при помощи тест-наборов фирмы Mercodia Oxidized LDL ELISA (Швеция), содержащих моноклональные антитела mAb-4E6 к МДА-модифицированным ЛНП. Активность эритроцитарной Se-содержащей глутатионпероксидазы (GSH-Px) определяли в сопряженной глутатионредуктазной системе в нашей модификации [9] с гидропероксидом трет-бутила в качестве субстрата на регистрирующем спектрофотометре Hitachi 557 (Япония) по скорости окисления NADPH при 340 нм. Активность фермента выражали в ед/г.Hb, исследование каждого образца повторяли трижды. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10, применяя непараметрические методы статистического анализа. Статистически достоверными считали различия при $p<0,05$. Для удобства восприятия результаты выражали в относительных единицах, принимая за 1 значения соответствующих параметров до начала терапии. Приведенные результаты биохимических исследований групп 1 и 2 основаны на вновь произведенных расчетах данных клинических трайлов, выполненных в 2002-2003гг и ранее не публиковавшихся.

Результаты

На рисунке 2 приведены данные об изменении содержания ХС-ЛНП и LOOH-ЛНП при терапии больных ИБС правастатином (группа 1). Как видно, уровень ХС-ЛНП прогрессивно уменьшается в процессе терапии, через 6 мес. достигая уровня почти на 30% ниже исходного (рис. 2, кривая 1). Уровень LOOH-ЛНП при терапии правастатином, напротив, неуклонно возрастает и через 6 мес. лечения достигает уровня, превышающего исходный в 1,3 раза

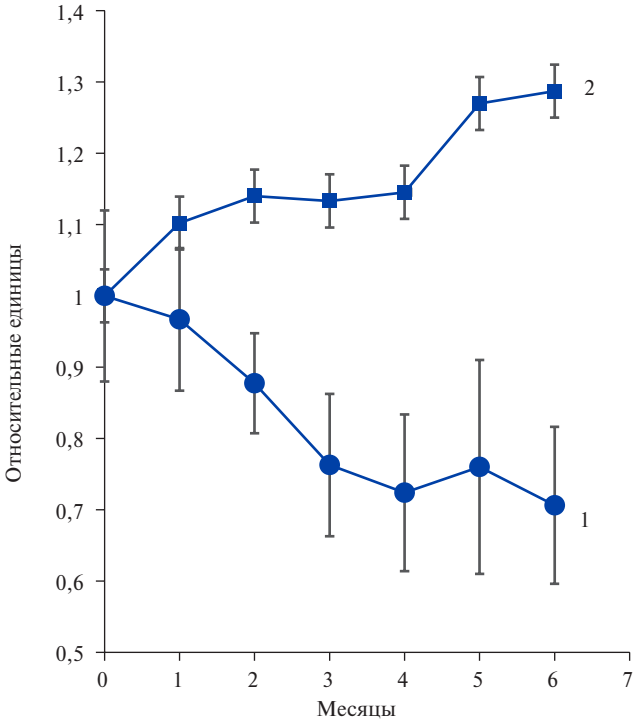


Рис. 2. Изменение содержания холестерина (кривая 1) и липогидропероксидов (кривая 2) в ЛНП плазмы крови больных ИБС в процессе холестерин-снижающей терапии правастатином.

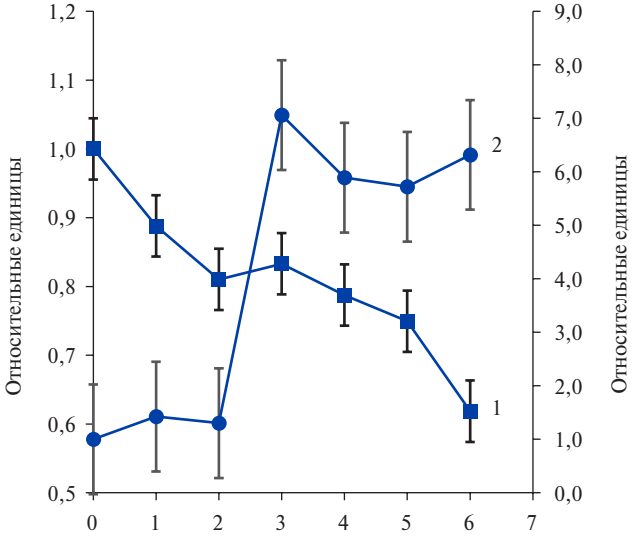


Рис. 3. Изменение содержания холестерина (кривая 1, левая шкала) и липогидропероксидов (кривая 2, правая шкала) в ЛНП плазмы крови больных ИБС в процессе холестерин-снижающей терапии церивастатином.

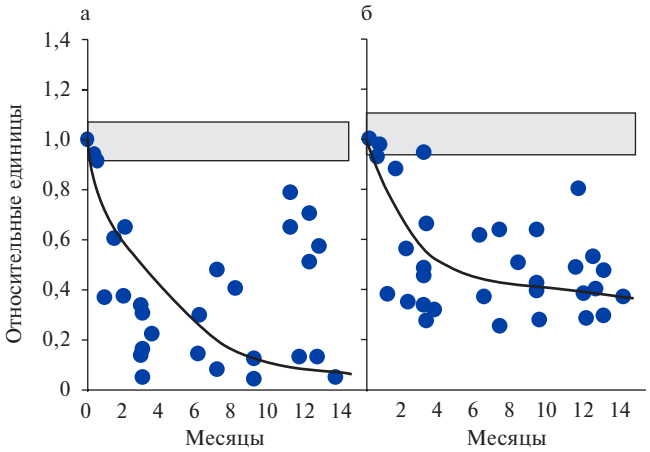


Рис. 4 (а, б). Изменение содержания холестерина ЛНП (**а**) и окислительно модифицированных ЛНП (**б**) в плазме крови больных ИБС в процессе холестерин-снижающей терапии ингибитором PCSK9 эволокумабом.

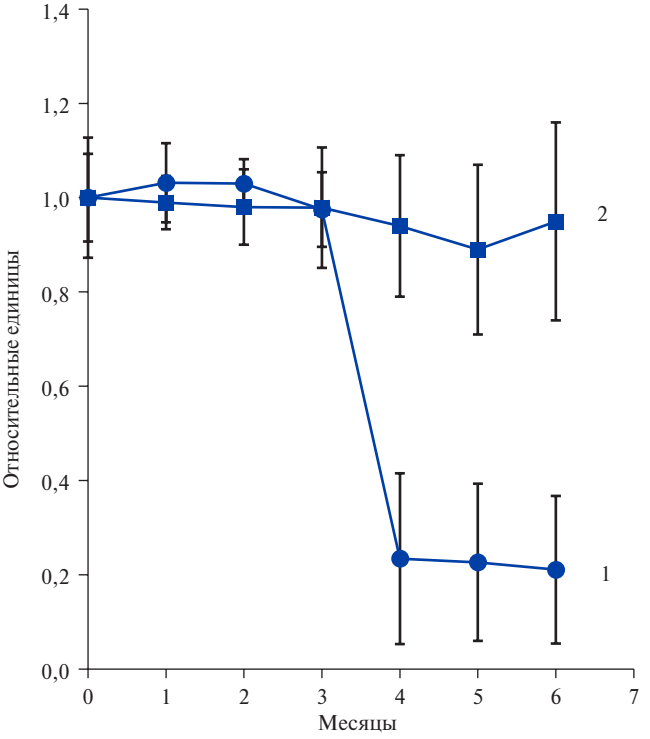


Рис. 5. Изменение активности эритроцитарной Se-содержащей глутатионпероксидазы при терапии больных ИБС правастатином (кривая 1) и ингибитором PCSK9 эволокумабом (кривая 2).

(рис. 2, кривая 2). В этом исследовании была выявлена сильная отрицательная корреляция (r=-0,80; p<0,01) между концентрациями LOOH-ЛНП и ХС-ЛНП. Данные об изменении содержания ХС-ЛНП и LOOH-ЛНП при терапии больных ИБС церивастатином (группа 2) представлены на рисунке 3. Уровень ХС-ЛНП в процессе терапии этим статином прогрессивно уменьшается, через 6 мес. достигая уровня почти на 40% ниже исходного (рис. 3, кривая 1). Уровень LOOH-ЛНП, напротив, резко возрастает через 3 мес. терапии церивастатином и остается на высоком уровне (с 3-х до 6-и мес. терапии церивастатином содержание LOOH-ЛНП увеличивается в 6-7 раз) в продолжение последующего периода лечения (рис. 3, кривая 2). В этом исследовании также была выявлена сильная отрицательная корреляция

(r=-0,67; p<0,01) между концентрациями LOOH-ЛНП и ХС-ЛНП. Как и следовало ожидать, исходя из ранее выполненных исследований, через 3 мес. после начала терапии ингибитором PCSK9 (группа 3) уровень ХС-ЛНП резко уменьшался по сравнению с исходным (на 74%; p<0,01), причем столь же пониженный уровень ХС-ЛНП сохранялся и на более поздних сроках наблюдения (рис. 4, а). В то же время, уровень ок-ЛНП значительно снижался уже через 1-2 мес. после начала терапии с использованием ингибитора PCSK9, а через 3 мес. уменьшался более чем на 50% (p<0,01) и оставался на таком же пониженном уровне в течение последующих 12 мес. лечения (рис. 4, б). При исследовании этой группы выявлена сильная положительная корреляция (r=0,79; p<0,01) между содержанием ок-ЛНП и ХС-ЛНП. Активность ключевого антиоксидантного фермента GSH-Px в эритроцитах при терапии больных ИБС правастатином резко падала, начиная с 3-го мес. и оставалась на уровне в 4,3-4,7 раза ниже исходного в продолжение последующего периода наблюдения (рис. 5, кривая 1). Активность GSH-Px при терапии больных ИБС ингибитором PCSK9 достоверно не изменялась в течение 6 мес. наблюдения (рис. 5, кривая 2).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что статины эффективно снижают уровень ХС-ЛНП, но одновременно резко увеличивают окисленность ЛНП — содержание липопероксидов в наружном слое частиц ЛНП (рис. 2 и 3). Как было показано нами ранее [10], возрастание уровня липопероксидов в ЛНП не увеличивает их атерогенность, т.е. захват ЛНП макрофагами, приводящий к образованию пенистых клеток. Тем не менее, увеличение окисленности наружного слоя частиц ЛНП, несомненно, способствует дальнейшей окислительной деструкции липогидропероксидов с образованием дикарбонилов, подобных МДА [1, 2], что приводит к накоплению ок-ЛНП — атерогенных частиц ЛНП, содержащих альдегид-модифицированный апопротеин B-100 и увеличению поглощения окислительно модифицированных ЛНП макрофагами стенки сосудов [10]. МДА-модифицированные ЛНП, как было показано нами и другими авторами [2, 10, 11], способны эффективно поглощаться моноцитами-макрофагами с образованием “пенистых клеток”. Таким образом, LOOH-содержащие ЛНП являются потенциально атерогенными и увеличение их содержания при холестерин-снижающей терапии статинами можно рассматривать как проявление прооксидантного эффекта, вызванного развитием дефицита коэнзима Q_{10} вследствие подавления ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы биосинтеза этого природного антиоксиданта (рис. 1). Дополнительным доказательством справедливости этого утверждения служит обнаруженное нами резкое снижение активности GSH-Px при терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (рис. 5, кривая 1), что характерно для ингибирующего GSH-Px действия статинов в модельных системах (рис. 1) и [2, 11]. В то же время, ингибитор PCSK9 обладает не только выраженным холестерин-снижающим действием, но одновременно значительно снижает уровень атерогенных ок-ЛНП (рис. 4), и не влияет на активность ключевого антиоксидантного фермента GSH-Px (рис. 5, кривая 2). При отсутствии выявленных побочных эффектов это наблюдение позволяет предположить перспективность применения ингибиторов PCSK9 для терапии ИБС и атеросклероза. Следует отметить, что снижение уровня ХС-ЛНП через 3 мес. терапии ингибитором PCSK9 было более значительным (почти в 4 раза), чем уменьшение содержания ок-ЛНП (лишь в 2 раза). Этот факт, вероятно, указывает на то, что снижение концентрации ок-ЛНП в плазме крови отражает повышенную утилизацию именно ок-ЛНП в печени при терапии ингибитором PCSK9. Ранее в популяционных исследованиях мы показали, что наиболее окислены те частицы ЛНП, которые содержат наибольшее количество ХС, т.е. те ЛНП, которым приписывается наибольшая атерогенность [3]. Статины же, как указано выше, способны эффективно снижать уровень ХС-ЛНП, но одновременно стимулируют образование окисленных ЛНП (рис. 2 и 3). Именно поэтому нами выявлена негативная корреляция между уровнем ХС-ЛНП и окисленных ЛНП при терапии статинами. В соответствии с результатами настоящей работы, обнаруженная нами в популяционных исследованиях положительная корреляция между уровнями ок-ЛНП и ХС-ЛНП сохраняется и при резком уменьшении их содержания в процессе терапии ингибитором PCSK9. Можно полагать, что существование подобной корреляции между уровнями гидроперокси-ацилов и холестерина в липид-белковых надмолекулярных комплексах, в соответствии с высказанной нами гипотезой [3], является физиологически обусловленным и отражает последствия нормальной структурно-динамической регуляции жидкостности фосфолипидного монослоя/бислоя. Если наше предположение верно, выявленная негативная корреляция между уровнями гидроперокси-ацилов и холестерина в ЛНП при терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, напротив, отражает существенное нарушение нормальных механизмов регуляции жидкостности ЛНП и биомембран. Можно думать, что нарушение подобных механизмов лежит в основе нарушения проницаемости мембран гепатоцитов для АЛТ и АСТ при терапии статинами вследствие увеличения окисленности биомембран этих клеток [5]. Действительно, нам удалось экспериментально подтвердить увеличение

проницаемости клеточных биомембран при действии вторичного продукта свободнорадикального окисления липидов МДА [12]. В выполненных ранее исследованиях [3, 7, 9] нами была убедительно доказана важная роль окислительного стресса в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета 2 типа, причем была сформулирована гипотеза о едином молекулярном механизме повреждения стенки сосудов при этих заболеваниях [7]. Исходя из этого, симптоматичны указания на то, что стимулирование развития окислительного стресса при терапии статинами способствует возникновению диабета [13] и манифестированию атеросклероза [14].

Заключение

В настоящее время показаниями к назначению ингибиторов PCSK9 являются наследственные гиперхолестеринемии и недостижение целевых уровней ХС-ЛНП при терапии статинами и эзетимибом. Очевидно, что нынешняя доступность статинов делает их основным лекарственным средством в ряду холестерин-снижающих лекарств, однако следует признать перспективность создания новых гиполипидемических препаратов, подобных ингибитору PCSK9. Кроме того, представляется необходимым проведение исследований по возможности использования коэнзима Q_{10} в качестве антидота, предотвращающего прооксидантное действие статинов.

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта № 14-15 00245 П Российского научного фонда.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю признательность к.м.н. Шуваловой Ю.А. за помощь в выполнении одного из фрагментов клинической части работы.

Литература

1. Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, et al. Oxydative stress. Pathological states and diseases. Novosibirsk. ARTA. 2008. 284p. (In Rus) Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К, Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Издательство АРТА. 2008. 284 с. ISBN 5-902270-15-9.
2. Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG, et al. Aldehyde-dependent modification of low-density lipoproteins. In: Handbook of Lipoprotein Research, N.Y., Nova Sci. 2010:85-107. ISBN10:1616681861.
3. Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. Curr Aging Sci. 2017;10(1):18-25. doi:10.2174/1874609809666160926142640.
4. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. Am J Cardiovasc Drugs. 2010;10(Suppl1):10-17. doi:10.2165/1158822-S0-000000000-00000.
5. Lankin VZ, Ivanova MV, Konovalova GG, et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and antioxidant vitamins on free radical lipid oxidation in rat liver. Bull Exp Biol Med. 2007;143:414-7. (In Russ.) Ланкин В.З., Иванова М.В., Коновалова Г.Г. и др. Влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и витаминов-антиоксидантов на свободнорадикальное окисление липидов печени крыс. Бюлл эксп биол мед. 2007;143:414-7.
6. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years from the Open-Label OSLER-1 Extension Study. JAMA Cardiol. 2017;2(6):598-607. doi:10.1001/jamacardio.2017.0747.
7. Lankin V, Konovalova G, Tikhaze A, et al. The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injure in atherosclerosis and diabetes. Mol Cell Biochem. 2014;395(1-2):241-52. doi:10.1007/s11010-014-2131-2.
8. Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Wolff SP. Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation-xylenol orange assay in conjunction with triphenylphosphine. Anal Biochem. 1994;220(2):403-9.
9. Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK, et al. Aldehyde inhibition of antioxidant enzymes in blood of diabetic patients. J Diabetes. 2016;8(3):398-404. doi:10.1111/1753-0407.12309.
10. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kumskova EM. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low-density lipoprotein. Mol Cell Biochem. 2012;365(1-2):93-8. doi:10.1007/s11010-012-1247-5.
11. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kapel'ko VI, et al. Mechanisms of oxidative modification of low density lipoproteins under conditions of oxidative and carbonyl stress. Biochemistry. 2007;72(10):1081-90. (In Russ.) Ланкин В.З., Тихазе А.К., Капелько В.И., и др. Механизмы окислительной модификации липопротеинов низкой плотности в условиях окислительного и карбонильного стресса. Биохимия. 2007;72(10):1081-90.
12. Samsonov MV, Khapchaev AY, Vorotnikov AV, et al. Impact of Atherosclerosis- and Diabetes-Related Dicarbonyls on Vascular Endothelial Permeability: A Comparative Assessment. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:1625130. doi:10.1155/2017/1625130.
13. Chrysant SG. New onset diabetes mellitus induced by statins: current evidence. Postgrad Med. 2017;129(4):430-5. doi:10.1080/00325481.2017.1292107.
14. Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015;8(2):189-99. doi:10.1586/17512433.2015.1011125.

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММНО-ЦЕЛЕВОГО МЕТОДА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ПРОВЕДЕННЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ. “ПРОДОЛЖАТЬ, НЕЛЬЗЯ ПРЕКРАЩАТЬ”

Шукиль Л. В.[1,2], Кореннова О. Ю.[1,2], Подольная С. П.[2], Приходько Е. П.[2]

Цель. Клинико-экономическое обоснование необходимости продолжения реализации “Государственной программы Омской области “Развитие здравоохранения Омской области” в части льготного лекарственного обеспечения жизнеспасающими лекарственными препаратами пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах по поводу острого коронарного синдрома (далее — Программа).

Материал и методы. В исследование методом сплошной выборки включены 255 пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах по поводу острого коронарного синдрома в период с 1 июля по 31 декабря 2015г, которые ежемесячно наблюдались у кардиологов кардиодиспансера и бесплатно получали в течение 12 месяцев ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел и аторвастатин. Использован метод клинико-экономического анализа “приращение эффективности затрат”, оценен порог готовности платить.

Результаты. Одногодичная летальность больных, участвовавших в Программе, составила 1,2%, против 3,5% среди лиц, не участвовавших в Программе; частота госпитализаций по поводу повторного острого коронарного синдрома, которым потребовалось стентирование коронарных артерий, среди участников Программы составила 3,5% против 9% среди лиц, не участвовавших в Программе; частота госпитализаций по поводу серьезных нежелательных явлений составила менее 1%; 100% пациентов трудоспособного возраста или работающих выписаны к труду.

Расчетный показатель приращения эффективности затрат при использовании технологии “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение 2018г (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)” составил 215906,93 рублей из расчета на одного дополнительно выжившего пациента без госпитализаций по поводу повторного острого коронарного синдрома в течение года после стентирования коронарных артерий.

Заключение. Технология лекарственного обеспечения жизнеспасающими лекарственными препаратами пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах по поводу острого коронарного синдрома, явилась выгодной бюджетной инвестицией в сохранение качественной жизни пациентов. Полученные результаты послужили обоснованием необходимости продолжения использования программно-целевого метода в организации лечения пациентов с острым коронарным синдромом и проведенным чрескожным коронарным вмешательством с учетом актуальных клинических рекомендаций.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):45–51
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-45-51

Ключевые слова: клинико-экономический анализ, лекарственное обеспечение, острый коронарный синдром, стентирование коронарных артерий.

Конфликт интересов: не заявлен.

[1]ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; [2]БУЗОО Клинический кардиологический диспансер, Омск, Россия.

Шукиль Л. В. — к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-1546-0734, Кореннова О. Ю.* — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, зам. главного врача, ORCID: 0000-0001-8047-5521, Подольная С. П. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-2059-7727, Приходько Е. П. — зав. отделением медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-9339-7024.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): korennova@mail.ru

CER_{incr} — показатель приращения эффективности затрат (инкрементный или маржинальный показатель соотношения затрат и эффективности), DC — прямые затраты при использовании технологии, IC — косвенные затраты при использовании технологии, Ef_1 и Ef_2 — эффекты лечения при использовании технологий, ПГП — фармакоэкономический показатель, определяющий, сколько российское общество готово заплатить для достижения определенного эффекта (единицы эффективности).

Рукопись получена 24.07.2018
Рецензия получена 27.07.2018
Принята к публикации 03.08.2018

CLINICAL ECONOMY EFFICACY OF TARGETED APPROACH TO ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS MANAGEMENT WITH PERCUTANEOUS INTERVENTION

Shukil L. V.[1,2], Korennova O. Yu.[1,2], Podolnaya S. P.[2], Prikhodko E. P.[2]

Aim. Clinical economical grounding of necessity for continuation of a “State Managed Program of Omsk Region “Development of Healthcare in Omsk Region” (the Program) in allowance granted supply with life saving medications of patients after endovascular treatment of acute coronary syndrome.

Material and methods. To the study, by a continuous sampling method, 255 patients included, after endovascular treatment of coronary arteries in acute coronary syndrome during July 1 to December 31 2015, who monthly attended cardiologists office and received free acetylsalicylic acid, clopidogrel and atorvastatin for 12 months. Method of clinical and economical analysis was applied “Increment efficacy of expenses”, and a threshold for self-payment by patients was evaluated.

Results. One-year mortality of the Program participants was 1,2% versus 3,5% in non-participants. Hospitalization rate for repeated acute coronary syndrome was 3,5% versus 9% in non-participants; serious adverse event hospitalization rate was less than 1%. All economically active patients were discharged “to work”.

Calculated parameter of increment efficacy of expenses with the technology “stenting of coronary arteries and drug supply in 2018 (statin, acetylsalicylic acid, clopidogrel or ticagrelor)” was 215906,93 Rub for every additional survived patient with no hospitalizations for repeated acute coronary syndrome during one year after stenting.

Conclusion. Technology of medication supply with life saving drugs of patients underwent endovascular interventions on coronary arteries for acute coronary syndrome is an advantageous investment of budget funds to life quality of patients. The results of the analysis have grounded the necessity to continue program targeted method in acute coronary syndrome patients management after percutaneous intervention taken current clinical guidelines.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):45–51
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-45-51

Key words: clinical economy analysis, pharmacy supply, acute coronary syndrome, coronary artery stenting.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

[1]Omsk State Medical University of the Ministry of Health, Omsk; [2]Clinical Cardiological Dispensary of Omsk Region, Omsk, Russia.

Shukil L. V. ORCID: 0000-0002-1546-0734, Korennova O. Yu. ORCID: 0000-0001-8047-5521, Podolnaya S. P. ORCID: 0000-0002-2059-7727, Prikhodko E. P. ORCID: 0000-0001-9339-7024.

Необходимость организации лекарственного обеспечения пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий по поводу острого коронарного синдрома, обусловлена достаточными возможностями оказания специализированной медицинской помощи в Омской области (4 сосудистых центра, около 2000 в год первичных чрезкожных коронарных вмешательств); значительными финансовыми затратами в системе обязательного медицинского страхования (в 2015г — 195, в 2016г — 310, в 2017г — 348 млн руб.); неблагоприятными медико-социальными и экономическими последствиями в случае отсутствия адекватной лекарственной терапии после процедуры реваскуляризации миокарда.

По данным мировой и российской статистики ежегодно у 19% пациентов после стентирования наблюдался повторный инфаркт миокарда с летальностью около 50% из-за низкой приверженности к терапии (65% пациентов нерегулярно принимали двойную антиагрегантную терапию, либо отказывались от нее преждевременно, наряду с отсутствием достижения целевых уровней холестерина на фоне неадекватной статинотерапии). При этом смертность среди пациентов, не принимавших клопидогрел вместе с аспирином, была в 2,5 раза выше, чем среди больных, получавших двойную антиагрегантную терапию [1-3]. Низкий комплайнс пациентов к назначенной терапии обусловлен, с одной стороны, недостаточной мотивацией пациентов к приему антиагрегантов и статинов — проблема недостаточного информирования больных со стороны врачей, с другой, высокой стоимостью лечения больного с ишемической болезнью сердца с учетом необходимости приема, как минимум, пяти групп препаратов (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокатор, статин и два антиагреганта).

В связи с вышесказанным, в 2015г было проведено клинико-экономическое обоснование реализации "Государственной программы Омской области "Развитие здравоохранения Омской области" в части льготного лекарственного обеспечения ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом, аторвастатином пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах по поводу острого коронарного синдрома в период с 1 июля по 31 декабря 2015г [4].

В настоящей работе проведен анализ фактических результатов реализации указанного мероприятия на территории Омской области и обоснована необходимость дальнейшего использования программно-целевого метода в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и проведенным чрескожным коронарным вмешательством с учетом актуальных клинических рекомендаций [2, 3].

Материал и методы

В исследовании использован метод клинико-экономического анализа "приращение эффективности затрат", так как технология "стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение 12 мес. (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)" эффективнее технологии "только стентирование коронарных артерий" [5, 6].

За стоимость оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом и стентированием коронарных артерий принят действующий тариф в системе обязательного медицинского страхования [7], в котором учтены прямые и непрямые затраты (при одноканальном финансировании) в рублях.

В основу расчетов положено фактическое количество пациентов с острым коронарным синдромом и стентированием коронарных артерий, включенных в Программу в 2015-2016гг и прогнозное количество больных на 2018г.

Стоимость на лекарственные препараты по международному непатентованному наименованию рассчитана как сумма зарегистрированных предельных отпускных цен производителей и предельных оптовых надбавок, установленных в Омской области в рублях.

За эффективность в расчетах принято фактическое количество выживших больных в течение года при использовании технологий "стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)" и "только стентирование коронарных артерий". Помимо одногодичной выживаемости больных, учтены случаи без госпитализации по поводу повторных острых сердечно-сосудистых событий в течение 1 года.

Расчет "приращения эффективности затрат" при использовании технологии "стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)" по сравнению с технологией "только стентирование коронарных артерий" произведен по формуле:

$$CER_{incr} = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ef_1 - Ef_2},$$

где CER_{incr} — показатель приращения эффективности затрат (инкрементный или маржинальный показатель соотношения затрат и эффективности). Фактически демонстрирует, каких дополнительных вложений требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при использовании более эффективной технологии "стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)";

DC_1 — прямые затраты при использовании технологии "стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)";

IC_1 — косвенные затраты при использовании технологии "стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)";

DC_2 и IC_2 — соответственно, прямые и косвенные затраты при использовании технологии "только стентирование коронарных артерий";

Ef_1 и Ef_2 — соответственно, эффекты лечения при использовании технологий "стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)" и "только стентирование коронарных артерий".

Для оценки результата расчета инкрементального показателя CER_{incr} оценен порог готовности платить (ПГП) — фармакоэкономический показатель, определяющий, сколько российское общество готово заплатить для достижения определенного эффекта (единицы эффективности) (рекомендации ВОЗ по макроэкономике):

ПГП = (3 * ВВП на душу населения).

По данным Всемирного банка [8], внутренний валовый продукт на душу населения (ВВП) России по паритету покупательной способности в 2014, 2015, 2016гг составил 24165, 25095 и 24451$ США или 1369527,21, 1422234,03 и 1385735,974 рублей по курсу 56,674 рубля за 1$ США, соответственно.

В 2015г ПГП для России составлял 3 * 1422234,03 = 4266702,09 рублей.

Результаты и обсуждение

В 2015г на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области "Клинический кардиологический диспансер" реализована "Государственная программа Омской области "Развитие здравоохранения Омской области" в части льготного лекарственного обеспечения ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом, аторвастатином пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах по поводу острого коронарного синдрома в период с 1 июля по 31 декабря 2015г. Пациенты наблюдались в течение 12 мес., т.е. до 31 декабря 2016г.

В Программу включено 255 пациентов, средний возраст составил 59,5 лет. Все они ежемесячно наблюдались у кардиологов диспансера и бесплатно получали жизнеспасающие лекарственные препараты. Стоимость 1 года лечения 1 пациента составила 19373,76 рублей, 255 человек — 4940308,8 рублей.

Стоимость оперативного лечения 1 больного с острым коронарным синдромом в системе обязательного медицинского страхования в среднем составила 188838 рублей. Соответственно, затраты на 255 человек составили 48153690 рублей.

Фактические результаты реализации Программы:

— одногодичная летальность больных составила 1,2% (3 человека на 255 пролеченных пациентов), против 3,5% среди лиц, не участвовавших в Программе;

— частота госпитализаций по поводу повторного острого коронарного синдрома, которым потребовалось стентирование коронарных артерий, среди участников Программы составила 3,5% (9 человек) против 9% (23 человека) среди лиц, не участвовавших в Программе;

— частота госпитализаций по поводу серьезных нежелательных явлений составила менее 1%;

— 100% пациентов трудоспособного возраста или работающих выписаны к труду.

В основу расчетов на 2018г положено прогнозируемое в 2018г количество процедур реваскуляризации по поводу острого коронарного синдрома в Омской области — 1840, стоимостью в системе обязательного медицинского страхования (по тарифам 2017г) 347461920 рублей. Потенциально в Программе смогут принять участие порядка 700 человек, соответственно, стоимость оказания им специализированной помощи составит 132186600 рублей.

При обосновании перечня и доз лекарственных средств, которые необходимо рассматривать для включения в Программу в 2018г, учтены актуальные данные клинических рекомендаций по острому коронарному синдрому 2017г [2, 3]: в качестве базового компонента двойной антиагрегантной терапии, наряду с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем, рекомендован тикагрелор, а также доказана необходимость использования высоких доз аторвастатина (80 мг).

Стоимость лекарственных препаратов составила:

— ацетилсалициловая кислота 100 мг — стоимость 12 мес. лечения 1 пациента составляет 1200 рублей (30 таблеток 100 рублей, 1 таблетка в день);

— ацетилсалициловая кислота 100 мг и клопидогрел 75 мг — стоимость 12 мес. лечения 1 пациента составляет 12775 рублей (100 таблеток 3500 рублей, 1 таблетка в день);

— тикагрелор (60 таблеток 4300 рублей) — стоимость 12 мес. лечения 1 пациента составляет

52316,7 рублей (60 таблеток 4300 рублей, 2 таблетки в день);

— аторвастатин 80 мг — стоимость 12 мес. лечения 1 пациента составляет 3500 рублей (30 таблеток 300 рублей, 1 таблетка в день).

В связи с клиническими особенностями когорты пациентов — участников Программы (риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после стентирования), рассчитана ориентировочная стоимость лечения препаратами в год — 15466670 рублей:

— 100 человек: тикагрелор + ацетилсалициловая кислота + статин — 5231670 + 120000 + 350000 = 5701670 рублей;

— 600 человек: клопидогрел + ацетилсалициловая кислота + статин — 7665000 + 2100000 = 9765000 рублей.

Расчет "приращения эффективности затрат" при использовании технологии "стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)" по сравнению с технологией "только стентирование коронарных артерий":

$$CER_{incr}700 = \frac{((132186600 + 15466670) + (188838*25)) - ((132186600) + (188838*63))}{675,3 - 636,9} = 215906,93,$$

где CER_{incr} 700 — показатель приращения эффективности затрат при условии, что проведено стентирование коронарных артерий 700 больным в год (прогнозируемое число на 2018г) и все они обеспечены статином, аспирином, клопидогрелом (600 человек) или тикагрелором (100 человек) в течение года;

132186600 — прямые затраты (DC_1) при использовании технологии "стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)" 700 больным в год (стоимость 700 законченных случаев лечения пациентов с острым коронарным синдромом и стентированием коронарных артерий в системе обязательного медицинского страхования);

15466670 — прямые затраты (DC_1) на лекарственное обеспечение 700 больных статином, аспирином, клопидогрелом (600 человек) или тикагрелором (100 человек) в течение года;

188838*25 — косвенные затраты (IC_1) при использовании технологии "стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор) — стоимость 25 прогнозируемых законченных случаев лечения пациентов с повторным острым коронарным синдромом и стентированием коронарных артерий в системе обязательного медицинского страхования в течение года;

132186600 — прямые затраты (DC_2) при использовании технологии "только стентирование коронарных артерий" 700 больным в год (стоимость 700 законченных случаев лечения пациентов с острым коронарным синдромом и стентированием коронарных артерий в системе обязательного медицинского страхования);

188838*63 — косвенные затраты (IC_2) при использовании технологии "только стентирование коронарных артерий" 700 больным в год — стоимость 63 прогнозируемых законченных случаев лечения пациентов с повторным острым коронарным синдромом и стентированием коронарных артерий в системе обязательного медицинского страхования в течение года;

675,3 и 636,9 — соответственно (Ef_1 и Ef_2) прогнозируемое количество выживших больных из 700 человек без госпитализаций по поводу повторного острого коронарного синдрома в течение года при использовании технологий "стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор; Ef_1)" и "только стентирование коронарных артерий" (Ef_2).

Таким образом, приращение эффективности затрат при использовании технологии "стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)" составит 215906,93 рублей из расчета на одного дополнительно выжившего пациента без госпитализаций по поводу повторного острого коронарного синдрома в течение года после стентирования коронарных артерий.

Ожидаемым краткосрочным результатом описанной технологии "стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение 700 человек в течение года (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)" будет снижение одногодичной летальности стентированных больных с 3,7% до 1,5%, что составит 17 дополнительно выживших пациентов, а также увеличение числа выживших больных без госпитализаций по поводу повторного острого коронарного синдрома с 636 до 675 человек (дополнительно 38,4 человека). В финансовом выражении это составит 8290826 рублей приращения эффективности затрат.

Приведенный клинико-экономический анализ предложено взять за основу принятия постановления Правительства Омской области о включении в "Государственную программу Омской области "Развитие здравоохранения Омской области" (7) мероприятия по медикаментозному обеспечению ацетилсалициловой кислотой, аторвастатином, клопидогрелом или тикагрелором пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах по поводу острого коронарного синдрома в период с 1 января 2018г с финансовым обеспечением в размере 15466670 рублей.

ЗАЩИЩАЯ ТРУД ВРАЧА, СНИЖАЕТ РИСКИ ПАЦИЕНТОВ[1,2]

Плавикс® – антиагрегант, который может применяться при различных подходах к лечению ОКС[2-5]

Плавикс® – защита пациентов после инфаркта миокарда от повторных сердечно-сосудистых катастроф[2-5]

Коплавикс® – двойная антиагрегантная терапия пациентов с ОКС в одной таблетке[6]

Плавикс®/ Коплавикс®

1. Под защитой труда врача подразумевается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST после выполнения ЧКВ [Mehta SR et al. PCI-CURE study Lancet. 2001; 358: 527-533] и у пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST, получавших стандартную терапию и тромболизис [Sabatine M et al. N Engl J Med 2005; 352: 1179-89]. **2.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Плавикс®. Регистрационный номер: П №015542/01; дата обновления: 15.08.2017. **3.** У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом: без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса. **4.** 2017 ESC Guidelines for the management of AMI-STEMI. Электронный ресурс: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393, дата доступа 20.09.2017. **5.** 2015 ESC guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2016; 37: 267-315. **6.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Коплавикс®. Регистрационный номер: ЛП-000163; дата обновления: 07.06.2017.

ПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Клопидогрела гидросульфат в форме II. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC04. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. В 1 таблетке содержится: действующее вещество: клопидогрела гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75,0 мг) и вспомогательные вещества. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений. У взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий; у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с АСК); с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с АСК). Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии). У пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжёлая печёночная недостаточность; острое кровотечение, например кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. БЕРЕМЕННОСТЬ. Не рекомендуется приём клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо. ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ. Лечащий врач, исходя из важности приёма препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей прекратить приём препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания. РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ. Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приёма пищи. Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: препарат принимается по 75 мг 1 раз в сутки. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST: лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приёма нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приёмом дозы 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг в сутки). Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST: клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приёмом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. Фибрилляция предсердий: клопидогрел следует принимать 1 раз в сутки в дозе 75 мг в комбинации с клопидогрелом надо начинать и затем продолжать приём ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг в сутки). У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приёма его нагрузочной дозы. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 75 мг. По 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера по 14 таблеток; по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. П №015542/01. Дата обновления: 15.08.2017. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.**

КОПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Клопидогрела гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75 мг), ацетилсалициловая кислота – 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC30. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса. Вторичная профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий , которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжёлая печёночная недостаточность; тяжёлая почечная недостаточность; острое кровотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приёмом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, гиперчувствительность к НПВП; мастоцитоз; редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. БЕРЕМЕННОСТЬ. В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК он противопоказан в 3-м триместре беременности. ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ. Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приёма пищи. Острый коронарный синдром (ОКС): приём препарата Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно: клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75-325 мг в сутки, а при остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST – в сочетании с тромболитиками или без них. При остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST у пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приёма его нагрузочной дозы. Фибрилляция предсердий: препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечения и кровоизлияния; желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФОРМА ВЫПУСКА. По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 таблеток в ПА/АлПВХ/алюминиевый блистер. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. ЛП-000163. Дата обновления: 07.06.2017. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.**

SANOFI

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SARU.CLO.17.11.2080

РЕКЛАМА

Лекарственное обеспечение в течение года пациентов, получивших стентирование коронарных артерий, реализуется на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области “Клинический кардиологический диспансер” (далее — БУЗОО “ККД”) на амбулаторном этапе.

В целях рационального использования финансовых средств Программы для улучшения прогноза жизни пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства (снижение смертности, количества повторных сердечно-сосудистых событий), разработан алгоритм получения пациентами лекарственных препаратов.

В Программу включается пациент при условии соответствия всем нижеперечисленным критериям включения:

1. Перенесший рентгенэндоваскулярное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома;

2. При обращении в поликлинику “БУЗОО “ККД” в первый день после выписки из стационара, но не позднее 3 дней после выписки из стационара[#];

3. Не имеющий право на получение мер социальной поддержки по обеспечению лекарственными препаратами для медицинского применения и медицинскими изделиями в соответствии с федеральным законодательством (за исключением лиц, перенесших инфаркт миокарда);

4. Подписавший добровольное информированное согласие на участие в Программе.

[#] — в случае обращении пациента в поликлинику “БУЗОО “ККД” в срок позднее 3 дней после выписки из стационара решение о включении в Программу принимается индивидуально.

Мотивированное решение о досрочном прекращении (приостановлении) участия пациента в Программе принимается при наличии следующих оснований:

1. На основании письменного заявления гражданина об отказе от приема необходимых лекарственных препаратов в полном объеме согласно перечню или частично в отсутствие медицинских противопоказаний к их приему и неблагоприятных явлений;

2. В случае неявки пациента на прием к врачу-кардиологу БУЗОО “ККД” в рамках диспансерного наблюдения без уважительных причин;

3. В случае наличия медицинских противопоказаний к приему необходимых лекарственных препаратов в полном объеме согласно перечню и (или) неблагоприятных явлений на фоне их приема;

4. В случае обеспечения пациента необходимыми лекарственными препаратами в полном объеме согласно перечню при оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях в рамках Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Омской области в соответствии с законодательством Российской Федерации и законодательством Омской области по рецептам врачей бесплатно или с пятидесятипроцентной скидкой;

5. В случае смерти пациента.

При реализации Программы на территории Омской области, помимо “прямых” результатов, необходимо отметить иные составляющие эффективности организации ведения пациентов после рентгенэндоваскулярного вмешательства для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий:

— внедрен единый для региона регистр пациентов, получивших рентгенэндоваскулярные вмешательства;

— приведена в соответствии с порядком организации медицинской помощи кардиологическим больным маршрутизация пациентов после госпитального этапа;

— организовано “жесткое” диспансерное наблюдение пациентов с оценкой приверженности и возможностью мотивации к выполнению врачебных рекомендаций;

— разработан механизм ежемесячного отпуска жизнеспасающих лекарственных препаратов;

— внедрена технология дистанционной телеконсультации для пациентов, проживающих в отдаленных от областного центра районах Омской области с возможностью получения лекарственных препаратов в поликлинике доверенными лицами;

— созданы условия для организации третьего (амбулаторного) этапа медицинской реабилитации пациентов после острого коронарного события, что было и сделано в 2017г на базе БУЗОО “ККД”. Появилась уникальная возможность дополнить клинико-экономический анализ данными эффективности физической и психологической реабилитации.

Заключение

1. Бесплатное лекарственное обеспечение пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий по поводу острого коронарного синдрома, в течение 12 мес. является способом сохранения качественной жизни пациентов (сохранение трудоспособности) и, в конечном итоге, повышает эффективность уже затраченных на больных средств (стентирование в системе обязательного медицинского страхования).

2. Проведенный клинико-экономический анализ явился фармакоэкономическим обоснованием необходимости продолжения реализации “Государственной программы Омской области “Развитие здравоохранения Омской области” в части льготного лекарственного обеспечения жизнеспасающими лекарственными препаратами пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах по поводу острого коронарного синдрома в 2018г.

3. Предлагаемый программно-целевой подход к лечению пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожными коронарными вмешательствами является моделью для организации эффективных бюджетных инвестиций в сохранение жизни пациентов.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Erlikh AD, Gratsiansky NA and participants in the RECORD register. Register RECORD. Treatment of patients with acute coronary syndromes in hospitals, as well as in case of inability to perform invasive coronary procedures. Atherotromboz. 2010;1(4):101-7. (In Russ.) Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. и участники регистра РЕКОРД. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. Атеротромбоз. 2010;1(4):101-7.
2. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal. 2018;39,2:119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
3. Acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation (management of). ESC Clinical Practice Guidelines. European Heart Journal. 2016;37,3:267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
4. The resolution of the government of Omsk region from 16 October 2013 No. 265-p "State program of the Omsk region "Development of health of the Omsk region". (In Russ.) Постановление Правительства Омской области от 16 октября 2013 года № 265-п "Государственная программа Омской области "Развитие здравоохранения Омской области", приложение. http://docs.cntd.ru/document/446620918 (01 May 2018).
5. Yagudina RI, Kulikov AYu, Metelkin AI. Methodology of the analysis "cost-effectiveness" in conducting pharmacoeconomic studies. Pharmacoeconomics. 2012;5,4:3-8. (In Russ.) Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Метелкин И. А. Методология анализа "затраты-эффективность" при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. 2012;5,4:3-8.
6. Vorobyev PA., Avksent'eva MV, Yuriev AS, Sura MV. Clinical and economic analysis (evaluation, choice of medical technologies and quality management of medical care). M.: Publishing House "Novamed". 2004. 404 p. (In Russ.) Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Юрьев А. С., Сура М. В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). М.: Издательство "Ньюдиамед". 2004. 404 с. ISBN 5-88107-049-6.
7. The resolution of the Government of the Omsk region from December 24, 2014 № 330-p "About the Territorial program of free medical care to citizens in Omsk region for 2015 and planning period 2016 and 2017". (In Russ.) Постановление Правительства Омской области от 24 декабря 2014 года № 330-п "О Территориальной программе бесплатного оказания медицинской помощи гражданам в Омской области на 2015 год и плановый период 2016 и 2017 годов". http://docs.cntd.ru/document/467319889 (01 May 2018).
8. Gross Domestic Product of Russia. (In Russ.) Валовой внутренний продукт России. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/rates/46880c804a41fb53bdcebf78e6889fb6 (01 May 2018).

АНАЛИЗ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В СТАБИЛЬНОЙ И НЕСТАБИЛЬНОЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШКАХ МЕТОДОМ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ РНК: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Иванощук Д. Е.[1,2,4], Рагино Ю. И.[1], Шахтшнейдер Е. В.[1,4], Михайлова С. В.[1], Фишман В. С.[2,4], Полонская Я. В.[1], Каштанова Е. В.[1], Чернявский А. М.[3], Мурашов И. С.[3], Воевода М. И.[1,2,4]

Цель. Выполнить анализ дифференциальной экспрессии генов металлопротеиназ, вовлеченных в процесс стабилизации/дестабилизации атеросклеротической бляшки методом полногеномного секвенирования РНК и определить уровень металлопротеиназ в гомогенатах атеросклеротических бляшек разного типа методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Материал и методы. Исследование выполнено на образцах атеросклеротических бляшек пациентов 45-65 лет, жителей Западно-Сибирского региона с коронароангиографически документированным коронарным атеросклерозом без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса. Забор тканей атеросклеротической бляшки проводился в ходе операции при наличии интраоперационных показаний. Выполнено гистологическое исследование бляшек. В гомогенатах фрагментов интима/медии методом ИФА с использованием наборов BCM Diagnostics определены уровни деструктивных биомаркеров MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 на анализаторе Multiscan EX (Thermo Fisher Scientific, USA). Подготовка библиотек для полногеномного секвенирования РНК проведена с использованием набора Illumina's TruSeq RNA Sample Preparation Kit (Illumina, USA). Профиль экспрессии в тканях бляшек определен на приборе HiSeq 1500 (Illumina, USA).

Результаты. Отличия в экспрессии между типами бляшек были отмечены для генов матриксных металлопротеиназ *MMP2*, *MMP7*, *MMP8*, *MMP9*, *MMP12*, и *MMP14*. Наблюдалось 8-кратное статистически значимое увеличение уровня экспрессии *MMP9* ($p<0,001$) в нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического вида. Исследование методом ИФА содержания MMP-7, являющейся активатором про-MMP-9, а также содержания самой MMP-9, выявило их повышение в нестабильных бляшках в сравнении липидными пятнами (в 1,5 и 2,4 раза) и молодыми стабильными бляшками (в 1,4 и 2,1 раза).

Заключение. Для гена *MMP9* получены статистически значимые различия уровня экспрессии в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного вида и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического вида. При проведении ИФА выявлено, что в липидных пятнах и молодых стабильных атеромах коронарных артерий повышена концентрация MMP-3 и снижена активность тканевого ингибитора металлопротеиназ. В нестабильных бляшках со склонностью к изъязвлению/разрыву повышены концентрации MMP-1, MMP-7, MMP-9.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):52–58
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-52-58

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, атеросклеротические бляшки, РНК, полногеномное секвенирование РНК, транскриптом, атеросклероз.

Конфликт интересов: Работа выполнена при поддержке РФФИ (№ 17-04-02120) и ГЗ 0324-2018-0001.

[1]Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск; [2]ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; [3]ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина, Новосибирск; [4]ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия.

Иванощук Д. Е. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, м.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, м.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, ORCID: 0000-0002-0403-545X, ResearcherID: N-2325-2018, Рагино Ю. И. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-4936-8362, Шахтшнейдер Е. В.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, с.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, ORCID: 0000-0001-6108-1025, ResearcherID: E-9453-2015, Михайлова С. В. — к.б.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, ORCID: 0000-0002-0897-5473, ResearcherID: N-2399-2018, Фишман В. С. — в.н.с. сектора геномных механизмов онтогенеза, преподаватель кафедры молекулярной биологии, ORCID: 0000-0002-5573-3100, ResearcherID: R-8892-2016, Полонская Я. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, ResearcherID: H-4397-2016, Каштанова Е. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186, ResearcherID: J-4675-2016, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0001-9818-8678, ResearcherID: I-9975-2014, Мурашов И. С. — н.с. лаборатории патоморфологии, ORCID: 0000-0002-3712-1258, ResearcherID: N-5706-2017, Воевода М. И. — академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель института, зав. лабораторией молекулярной генетики человека, зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, ORCID: 0000-0001-9425-413X, ResearcherID: N-6713-2015.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
2117409@mail.ru

ГМК — гладкомышечные клетки, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИФА — иммуноферментный анализ, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, кДНК — комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота, РНК — рибонуклеиновая кислота, рРНК — рибосомная рибонуклеиновая кислота, тРНК — транспортная рибонуклеиновая кислота, FDR — false discovery rate, средняя доля ложных отклонений гипотез, *MMP1/MMP26* — гены матриксных металлопротеиназ, MMP-1/MMP-26 — матриксные металлопротеиназы, RNA-seq — метод полногеномного секвенирования РНК.

Рукопись получена 28.06.2018
Рецензия получена 03.07.2018
Принята к публикации 11.07.2018

ANALYSIS OF DIFFERENTIAL EXPRESSION OF MATRIX METALLOPROTEASES IN STABLE AND UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC LESIONS BY A METHOD OF FULL GENOME SEQUENCING OF RNA: PILOT STUDY

Ivanoschuk D. E.[1,2,4], Ragino Yu. I.[1], Shakhtshneider E. V.[1,4], Mikhailova S. V.[1], Fishman V. S.[2,4], Polonskaya Ya. V.[1], Kashtanova E. V.[1], Chernyavsky A. M.[3], Murashov I. S.[3], Voevoda M. I.[1,2,4]

Aim. To analyze differential expression of metalloproteases genes, involved into the processes of stabilization/destabilization of atherosclerotic plaque, with the method of full genome sequencing of RNA, and to evaluate the level of metalloproteases in homogenates of plaques of various types by immune enzyme assay method (IEA).

Material and methods. The study has been conducted on the specimens of atherosclerotic plaques of patients aged 45-65 y.o., inhabitants of Western Siberia with angiographically proven coronary atherosclerosis and no acute coronary syndrome, with stable angina II-IV functional class. Specimens collection from the plaques was done during an operation if there were intraoperational indications. Histology performed. In intima/media homogenates by IEA method, with BCM Diagnostics assays the levels of destructive markers were measured: MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 on the Multiscan EX (Thermo Fisher Scientific, USA). Libraries preparation for full genomic sequencing of RNA was done with Illumina's TruSeq RNA Sample Preparation Kit (Illumina, USA). Expression profile in tissues was done on HiSeq 1500 (Illumina, USA).

Results. There are differences in expression of the genes *MMP2*, *MMP7*, *MMP8*, *MMP9*, *MMP12*, и *MMP14* in different types of plaques. There was 8 times higher significant raise in increase of the expression level of *MMP9* (p<0,001) in unstable plaque of dystrophic-necrotic type. Study by IEA of MMP-7 content, which is an activator of pro-MMP-9, as well as the content of MMP-9 itself, showed their increased levels in unstable plaques comparing to fatty streaks (1,5 and 2,4 times) and young stable plaques (1,4 and 2,1 times).

Conclusion. For the gene *MMP9* there were significant differences obtained, of expression levels in stable atherosclerotic fibrous plaque and unstable plaque of dystrophic-necrotic type. With the IEA it was found that fatty streaks and young stable atheromas of coronary arteries have an increased concentration of MMP-3 and decreased activity of tissue inhibitor of metalloproteases. In unstable plaques with the tendency to rupture/ulceration there are increased levels of MMP-1, MMP-7, MMP-9.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):52–58
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-52-58

Key words: matrix metalloproteases, atherosclerotic plaques, RNA, full genomic sequencing of RNA, transcriptome, atherosclerosis.

Conflicts of Interest: supported by RFFR (№ 17-04-02120) and State Assignment 0324-2018-0001.

[1]Scientific Research Institute of Therapy and Prevention Medicine — branch of FRCCG SD RAS, Novosibirsk; [2]Federal Research Center for Cytology and Genetics (FRCCG) of SD RAS, Novosibirsk; [3]E.N. Meshalkin Novosibirsk National Medical Research Institute, Novosibirsk; [4]Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia.

Ivanoschuk D. E. ORCID: 0000-0002-0403-545X, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362, Shakhtshneider E. V. ORCID: 0000-0001-6108-1025, Mikhailova S. V. ORCID: 0000-0002-0897-5473, Fishman V. S. ORCID: 0000-0002-5573-3100, Polonskaya Ya. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678, Murashov I. S. ORCID: 0000-0002-3712-1258, Voevoda M. I. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

В клинической картине атеросклероза важно своевременно диагностировать признаки дестабилизации атеросклеротической бляшки, т.к. нестабильные бляшки подвержены разрыву, что может привести к развитию осложнений (инсульт, инфаркт и т.д.). Актуален поиск и выявление молекулярных факторов, отражающих процессы, связанные с дестабилизацией бляшек, особенно для пациентов с бессимптомным течением заболевания. Согласно литературным данным, существует положительная корреляция риска деструкции атеросклеротической бляшки с изменением уровня экспрессии ряда матриксных металлопротеиназ [1, 2].

Матриксные металлопротеиназы (MMP) принадлежат к семейству эндопептидаз, которые содержат цинк-связывающий консервативный мотив на сайте, отвечающем за каталитическую активность белка. Известно, более 20 членов этого семейства, разделенные на 5 основных групп, исходя из их субстратной специфичности. Секретируемые тканевые пептидазы: коллагеназы (MMP-1, MMP-8 и MMP-13), желатиназы (MMP-2 и MMP-9), стромелизины (MMP-3, MMP-10 и MMP-11), мальтризин (MMP-7), макрофагальная металлоэластаза (MMP-12) и мембранно-связанные эндопротеиназы MMP-14, MMP-17, MMP-25 и MMP-26 [3]. Помимо разрушения внеклеточных компонентов, MMP участвуют во многих физиологических процессах, таких как органогенез, ремоделирование тканей, ангиогенез, апоптоз, иммунный ответ и процессы заживления ран. Активность данного семейства протеаз регулируется на транскрипционном уровне, на стадии процессинга белка, а также контролируется рядом тканеспецифичных ингибиторов — tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) — для внеклеточных MMP и α2-макроглобулином для плазма-ассоциированных MMP [4]. Смещение равновесия между образованием активной формы MMP и ингибиторами приводит к развитию патологических состояний, связанных с воспалением, нарушением пролиферации и миграции клеток. Известно четыре ингибитора семейства TIMP (TIMP1-TIMP4), которые селективно подавляют активность матриксных металлопротеиназ через связывание N-терминального конца ингибитора с каталитическим центром металлопротеиназы. TIMP-1 ингибирует MMP-7, MMP-9, MMP-1 и MMP-3, TIMP-2 — эффективный ингибитор для MMP-2, TIMP-3 может ингибировать MMP-2 и MMP-9, в то время как TIMP-4 подавляет активность MMP-14 и MMP-2 [5].

Повышенная экспрессия и протеолитическая активность желатиназы B (MMP-9) обнаружена в гладкомышечных клетках атеросклеротической бляшки, эндотелиальных клетках, макрофагах и микрососуди-

стом эндотелии артерий с атеросклеротическим повреждением. В экспериментах на модельных объектах было показано влияние MMP-9 на миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) к месту повреждения стенки сосуда и обусловленное этим утолщение интимы и, как следствие, стабилизацию бляшек. В этом же эксперименте была установлена зависимость активации про-MMP-9 от стромелизина 1 (MMP-3) [2]. Миграция гладкомышечных клеток на участках повреждения сосудов наблюдалась также при повышенной экспрессии MMP-9 и MMP-2 [6]. При миграции и пролиферации гладкомышечных клеток из стенки сосудов в область атеросклеротической бляшки происходит формирование и укрепление фиброзной капсулы бляшки. Поскольку этот процесс происходит при участии желатиназы B (MMP-9), желатиназы A (MMP-2) и стромелизина 1 (MMP-3), было выдвинуто предположение об участии этих пептидаз в стабилизации бляшек [2]. Существующие данные дифференцируют роль MMP-9 на различных стадиях атерогенеза: в зависимости от стадии заболевания, повышенная экспрессия MMP-9 обладает различным эффектом. На ранних стадиях высокий уровень MMP-9 вызывает внешнее ремоделирование бляшки и морфологические признаки дестабилизации, но не коррелирует с частотой осложнений, таких как разрыв бляшки или тромбоз. В случае зрелых бляшек, высокий уровень MMP-9 ассоциирован с повышением частоты внутрибляшечных кровоизлияний, способствуя ее надрыву/разрыву [7].

Повышенный уровень матрилизина 7 (MMP-7) наблюдался в плазме крови у пациентов с атеросклерозом по сравнению со здоровым контролем [8].

Перспективным маркером развития атеросклеротического процесса является коллагеназа-2 (MMP-8) — один из распространённых белков внеклеточного матрикса. Экспрессия гена *MMP-8* показана в гладкомышечных, эндотелиальных клетках и макрофагах атеросклеротической бляшки. MMP-8 эффективнее расщепляет коллаген первого типа по сравнению с другими членами этой группы: MMP-1 и MMP-13. MMP-8 способна активировать MMP-2, MMP-3 и MMP-9 и инактивировать TIMP-1. По сравнению со здоровым сосудом, 8-кратное увеличение активной формы MMP-8 было зафиксировано в нестабильных бляшках и лишь 3-кратное — в фиброзных по сравнению со здоровым сосудом, из чего было выдвинуто предположение, что MMP-8 может играть важную роль в ремоделировании или созревании бляшки [9].

Биомеханическая прочность бляшки зависит от баланса между синтезом коллагена и его деградацией. Накопление коллагена в фиброзной покрышке атеросклеротической бляшки наблюдалось в эксперименте на мышах при селективном ингибировании MMP-13, что способствовало стабилизации бляшки [10]. Исследование пациентов с атеросклерозом разной степени выраженности показало повышенную экспрессию MMP-13 и MMP-1 клетками макрофагов в атероматозных бляшках по сравнению со зрелыми бляшками. Было выдвинуто предположение, что атероматозные бляшки (не фиброзные) могут быть больше подвержены разрыву из-за повышенного коллагенолиза [2].

Мембранная эндопептидаза MMP-14 известна своей способностью секретироваться в активной форме, участвовать в деградации компонентов внеклеточного матрикса при деструкции бляшки и специфической активации прожелатиназы A (MMP-2) и коллагеназы-3 (MMP-13). Высокий уровень экспрессии белка MMP-14 наблюдался в гладкомышечных клетках и пенистых клетках атеросклеротической бляшки [2, 11].

Еще одним потенциальным участником, вовлеченным в процесс дестабилизации бляшки, может являться макрофагальная металлоэластаза (MMP-12). Основной ее функцией является гидролиз эластина и компонентов внеклеточного матрикса. Недавние исследования среди лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний показали ассоциацию повышенной плазменной концентрации MMP-12 с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми осложнениями. Было установлено, что MMP-12 вовлечена в развитие атеросклеротического повреждения крупных сосудов через повышение деградации эластина и инвазию макрофагов [12].

Метод полногеномного секвенирования РНК (RNA-seq) позволяет идентифицировать полный набор транскрипционных единиц (малые РНК, мРНК, рРНК, тРНК, некодирующие РНК) и продукты их альтернативного сплайсинга (тканеспецифические транскрипты), которые экспрессируются при определенных условиях в разных клетках или тканях. Данный метод позволяет выявлять паттерны совместно экспрессирующихся генов и выделять функционально связанные единицы. В представленной работе мы использовали метод RNA-seq для проведения пилотного исследования по изучению транскриптомов двух типов бляшек — стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного вида и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического вида.

Цель исследования — выполнить анализ дифференциальной экспрессии генов металлопротеиназ, вовлеченных в процесс стабилизации/дестабилизации атеросклеротической бляшки, методом полногеномного секвенирования РНК и определить уровень металлопротеиназ в гомогенатах атеросклеротических бляшек разного типа методом ИФА.

Материал и методы

Сбор образцов атеросклеротических бляшек проводился в ФГБУ НМИЦ им. академика Е. Н. Мешал-

кина Министерства Здравоохранения РФ. Исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. В исследование были включены мужчины (возраст 45-65 лет), жители Западно-Сибирского региона с диагнозом коронарный атеросклероз без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса (ФК), подтвержденный данными коронароангиографии. Для каждого пациента заполнялся протокол исследования, проводился забор крови и тканей атеросклеротической бляшки в ходе операции при наличии интраоперационных показаний. У лиц, включенных в исследование, эндартериоэктомия выполнена на коронарных артериях, от каждого пациента получены образцы атеросклеротических бляшек. Каждый фрагмент полученного материала атеросклеротических бляшек симметрично разделен на 3 части для гистологического, биохимического и молекулярно-генетического исследований.

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Все пациенты были ознакомлены с целями и основными положениями исследования, дали информированное согласие на участие в исследовании.

Гистологическое исследование всех образцов выполнено в патоморфологической лаборатории ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России (рук. лаборатории д.м.н. профессор Волков А. М.). После макроскопического описания образцов, включающего описание степени распространенности бляшки, уровня стенозирования просвета артерии, наличия кровоизлияния в структуры бляшки, участков обызвествления, тромбов и окрашивания образцов гематоксилин-эозином и Ван Гизон, проводился гистологический анализ фрагментов интимы/медии коронарных артерий на бинокулярном микроскопе с цифровым фотовыходом Axiostar Plus (Carl Zeiss, Германия). В ходе гистологического анализа определяли разные стадии формирования бляшки, с подробным описанием состояния покрышки бляшки, её эндотелиальной поверхности, ядра бляшки, периферии бляшки/очага, клеточно-элементного состава всех компонентов атеросклеротического очага.

Из 144 образцов в 15 случаях определена стадия липидных пятен/полосок, в 58 случаях нестабильные бляшки, в 71 — стабильные атеросклеротические бляшки (из них атероматозная бляшка стабильная молодая — 24 образца, атероматозная бляшка с фиброзом/кальцинозом стабильная — 47 образцов).

Нестабильная атеросклеротическая бляшка определялась как повреждённая бляшка с толщиной фиброзной покрышки менее 65 мкм, инфильтрированная макрофагами и Т-лимфоцитами (более 25 клеток в поле зрения диаметром 0,3 мм), с крупным липидным ядром (>40%). Был определен тип нестабильных бляшек [13]: 1) липидный тип — фиброатерома с тонкой фиброзной покрышкой; 2) воспалительно-эрозивный тип — бляшка с повышенным содержанием протеогликанов или воспалением, приводящим к эрозии и тромбозу; 3) дистрофически-некротический тип — бляшка с кальцинированным ядром. Из 58 образцов нестабильных бляшек было 12 бляшек липидного типа, 4 бляшки с воспалением/эрозией и 42 бляшки дистрофически-некротического типа.

Фрагменты образцов замораживали в жидком азоте и гомогенизировали в растворе фосфатно-солевого буфера (pH 7,4) для проведения биохимических исследований.

В гомогенатах фрагментов интима/медии методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов BCM Diagnostics определяли уровни деструктивных биомаркеров MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 на анализаторе Multiscan EX (Thermo Fisher Scientific, США).

После проведения гистологического исследования и определения типов бляшек было выполнено полногеномное секвенирование РНК для двух образцов атеросклеротических бляшек в двух повторах: стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного вида и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического вида. Пациенты для включения в исследование транскриптома были выбраны по следующим критериям: оба пациента мужского пола, близкого возраста (61 год и 64 года); диагноз (Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III функциональный класс. ПИКС. ХСН IIA ст. ФК III NYHA); во всех трех образцах атеросклеротических бляшек, полученных от каждого пациента, тип и вид бляшек был однороден для каждого из пациентов по результатам гистологического исследования.

Для предотвращения деградации РНК, пробы ткани атеросклеротических бляшек помещались в стабилизирующий раствор RNAlater (QIAGEN, Германия) и замораживались для последующей транспортировки. Выделение РНК из образцов проводили при помощи набора РеалБест экстракция 100 (АО Вектор Бест, Новосибирск, Россия) в соответствии с протоколом производителя. Для детекции выделенной РНК выполнялась реакция обратной транскрипции кДНК с последующей постановкой ПЦР на кДНК гена альфа актина. Подтверждение наличия РНК, качество и количество полученных проб тотальной РНК проверялось методом УФ-спектроскопии на приборе “Epoch” (BioTek, США). Перед приготовлением библиотек, примеси геномной ДНК удалялись с использованием набора DNA free kit (Ambion, США). Качество извлеченной РНК конт-

Таблица 1

Дифференциальная экспрессия металлопротеиназ нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического вида и стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного вида

Название гена	Продукт гена	Позиция в хромосоме	Идентификационный номер белковой последовательности	Изменение уровня экспрессии (Fold change) Нестабильная vs стабильная бляшки	P значение
MMP2	Желатиназа A	chr16:55514444-55540603	NM_001302509	2.095	<0,000
		chr16:55515468-55540603	NM_001127891	2.095	<0,000
		chr16:55513909-55540603	NM_001302510	2.095	<0,000
		chr16:55512741-55540603	NM_001302508	1.963	<0,000
		chr16:55513080-55540603	NM_004530	1.963	<0,000
MMP3	Стромелизин -1	chr11:102706527-102714420	NM_002422	0.496	<0,253
MMP7	Матрилизин	chr11:102391238-102401484	NM_002423	21.915	<0,000
MMP8	Коллагеназа 2	chr11:102582525-102595685	NM_002424	11.883	<0,000
MMP9	Желатиназа B	chr20:44637546-44645200	NM_004994	8.253	<0,000
MMP12	Макрофагальная металлоэластаза	chr11:102733459-102745764	NM_00242	8.155	<0,000
MMP13	Коллагеназа 3	chr11:102813720-102826463	NM_002427	2.260	<0,218
MMP14	Матриксная металлопротеиназа мембранного типа 1	chr14:23305741-23316808	NM_004995	0.897	<0,029

ролировалось с помощью системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Tec. Inc., США). Подготовка библиотек для секвенирования проводилась с использованием набора Illumina's TruSeq RNA Sample Preparation Kit (Illumina, США). Количественный анализ библиотек выполнялся на флуориметре Qubit® 2.0 (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США), качество библиотек контролировалось с использованием системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Tec. Inc., США). Полногеномный профиль экспрессии в тканях бляшек определялся с помощью высокопроизводительного секвенирования на приборе HiSeq 2000 (Illumina, США).

Анализ данных секвенирования включал картирование данных на геном человека версии GRCh38 с помощью программы BWA 0.7.12, расчет RPKM (reads per kilobase per million mapped reads) для всех генов, присутствующих в аннотации используемой версии генома человека.

Для выявления транскриптов генов со статистически значимыми различиями в экспрессии между типами бляшек, использовали следующие параметры: FDR <0,05, более чем 8-кратные различия (-3<log2 fold_change <+3), экспрессия одного и того же гена в одном из типов бляшек на уровне более 50 RPKM. Сравнительный анализ белковых взаимодействий выполнялся при помощи программы STRING 10.5 (http://string-db.org).

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS (13.0). Значения в таблицах представлены как M±m, где M — среднее арифметическое значение, m — ошибка среднего. Для оценки формы распределения признаков использовали тест Колмогорова-Смирнова, при p>0,05 распределение считалось нормальным. Достоверность различий между средними значениями оценивали с использованием t-критерия Стьюдента (для признаков с нормальным распределением) или критерия Манна-Уитни (для признаков с не нормальным распределением). Множественное сравнение между группами проводили методом дисперсионного анализа с использованием критерия Bonferroni для нормального распределения и методом Краскела-Уоллиса для ненормального. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Было проведено транскриптомное профилирование двух типов бляшек — стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного вида и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического вида — у двух неродственных пациентов, с последующим анализом дифференциально экспрессирующихся генов. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Пациент 1 (61 год) — стабильные атеросклеротические бляшки фиброзного вида в трех образцах коронарных сосудов. По результатам гистологического исследования образцы представлены резко стенозирующими просвет сосуда бляшками (70-75%) из плотной соединительной ткани, состоящей из коллагеновых и эластических пучков волокон, с крупным формирующимся кальцификатом. Без клеточной активности. Стадия фиброза и кальциноза.

Пациент 2 (64 года) — нестабильные атеросклеротические бляшки дистрофически-некротического вида в трех образцах коронарных сосудов. По резуль-

Таблица 2

Содержание матриксных металлопротеиназ в атеросклеротических очагах разных стадий развития (M±m)

Гомогенаты / Показатели	1. Липидное пятно/ полоска	2. Бляшка стабильная молодая	3. Бляшка стабильная фиброзная	4. Бляшка нестабильная	* — p<0,05
TIMP-1, нг/мг белка	203,4±20,1	92,5±8,8	120,1±19,9	117,2±11,3	1-2,3,4
MMP-1, пг/мг белка	91,45±27,6	104,6±21,4	111,33±23,7	208,6±41,8	4-1,2,3
MMP-3, нг/мг белка	4,0±0,4	4,6±0,5	3,2±0,3	1,9±0,2	2-4
MMP-7, нг/мг белка	1,53±0,1	1,74±0,1	1,69±0,1	2,31±0,2	4-1,2,3
MMP-9, нг/мг белка	2,6±0,4	2,9±0,4	3,8±0,4	6,2±0,6	4-1,2,3

татам гистологического исследования образцы представлены резко стенозирующими просвет сосуда бляшками (70-80%), с участками рыхлой и плотной фиброзной ткани с очаговыми некрозами и отложениями солей кальция, содержащими небольшие ядра из аморфных масс и пенистых клеток с умеренной мононуклеарной инфильтрацией. Толстая покрышка представлена плотной фиброзной тканью с разрывами. Интима сосуда умеренно утолщена за счет плотной фиброзной ткани с инфильтрацией пенистыми клетками и плотно соединена с покрышкой бляшки.

Разница в экспрессии между типами бляшек была отмечена в генах матриксных металлопротеиназ: *MMP2, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, MMP12, MMP13* и *MMP14*.

Наблюдалось 8-кратное статистически значимое увеличение уровня экспрессии *MMP9* (p<0,001) в нестабильных атеросклеротических бляшках дистрофически-некротического вида.

Для *MMP1*, экспрессия которой ранее была показана в атеросклеротических бляшках [14], нами не было выявлено достоверных различий в уровне транскрипции между двумя изученными типами бляшек (p=0,565). Анализ транскриптов показал присутствие обеих из известных изоформ гена *MMP1*.

Не было получено статистически значимых различий в изменении уровнях экспрессии генов *MMP3* (p=0,253), *MMP13* (p=0,218).

Уровень экспрессии менее 50 RPKM и менее чем 8-кратные различия получены для генов *MMP2*, *MMP7*, *MMP8*, *MMP12* и *MMP14*. Уровень экспрессии *MMP2*, *MMP7*, *MMP8*, *MMP12* в нестабильной бляшке в 2, 21, 11 и 8 раз, соответственно, выше, чем в стабильной. Для *MMP2* выявлены все пять известных изоформ, различающиеся местом старта транскрипции. Для *MMP14*, напротив, выявлен сниженный уровень экспрессии в нестабильной бляшке по сравнению со стабильной.

Результаты ИФА-анализа изменения активности деструктивных MMP-1, 3, 7, 9 и их тканевого ингибитора TIMP-1 при формировании атеросклеротического очага в зависимости от стадии липидного пятна/полоски до нестабильной бляшки в гомогенатах фрагментов интима/медии для 144 образцов представлены в таблице 2.

Уровень TIMP-1 в стабильных молодых и фиброзных бляшках, и в нестабильных бляшках был ниже, чем в липидных пятнах (в 2,2, 1,7 и 1,7 раза), не достигая при этом уровня статистической значимости. TIMP-1, являясь ингибитором MMP-1, MMP-3, MMP-9 и связываясь с активным каталитическим центром MMP, блокирует их активность, образуя нековалентные комплексы (например, комплекс TIMP-1/MMP-3) [14]. Сниженное содержание TIMP-1 в сформированных атеросклеротических бляшках (и стабильных, и нестабильных) свидетельствует о потенциально повышенной ферментативной активности в них деструктивных MMP.

Исследование содержания MMP-7, которая, кроме собственной активности еще является активатором про-MMP-9, а также содержания самой MMP-9, выявило их повышение в нестабильных бляшках в сравнении с липидными пятнами (в 1,5 и 2,4 раза) и молодыми стабильными бляшками (в 1,4 и 2,1 раза). Таким образом, по мере развития атеросклеротического очага до стадии нестабильной бляшки в нем снижается активность TIMP-1 и повышаются уровни MMP-7 и MMP-9, что отражает наиболее выраженные процессы деструкции соединительнотканного матрикса в нестабильной бляшке, в ее фиброзной покрышке, что приводит к ее истончению, иссечению, надрыву/разрыву.

Обсуждение

В данном исследовании выявлена повышенная экспрессия гена *MMP9* в нестабильной атеросклеротической бляшке. Высокая концентрация MMP-9 наблюдалась у пациентов с выраженными изменениями структуры бляшек, гистологически доказанным разрывом бляшки, внутрибляшечными кровоизлияниями, спонтанной эмболизацией по сравнению с бляшками у пациентов с менее выраженной симптоматикой атеросклероза [2, 6, 7]. Таким образом, полученные ранее данные изменения концентрации белка MMP-9 в процессе дестабилизации бляшки были нами подтверждены при транскриптомном профилировании на материале атеросклеротических

бляшек. MMP-9 может быть рассмотрена как наиболее перспективный маркер процесса дестабилизации бляшки.

Результаты, полученные для генов *MMP2*, *MMP7*, *MMP8*, *MMP12*, *MMP13* и *MMP14* могут быть обусловлены индивидуальными различиями обследованных пациентов и требуют дальнейшего изучения транскриптов данных генов на расширенной выборке пациентов.

Результаты ИФА позволили выявить особенности, характерные для нестабильной бляшки: повышение уровней деструктивных металлопротеиназ MMP-7 и MMP-9 и снижение уровня их ингибитора TIMP-1. В результате инфильтрации покрышки атеросклеротической бляшки макрофагами и Т-лимфоцитами увеличивается продукция в ней воспалительных цитокинов, ингибирующих пролиферацию ГМК и синтез ими коллагена, а также индуцирующих апоптоз ГМК и протеолитическую активность макрофагов. В результате макрофаги и ГМК начинают секретировать протеолитические MMP, разрушающие коллагены и эластин покрышки бляшки, что приводит к ее истончению/иссечению, изъязвлению, тромбозу и соответствующим клиническим проявлениям острого коронарного синдрома [11, 15].

Заключение

Для гена *MMP9* получены статистически значимые различия уровня экспрессии в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного вида и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического вида.

При проведении иммуноферментного анализа выявлено, что в липидных пятнах и молодых стабильных атеромах коронарных артерий повышена концентрация матриксной металлопротеиназы 3 типа (MMP-3) и снижена активность тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP-1). В нестабильных бляшках со склонностью к изъязвлению/разрыву повышены концентрации MMP-1, MMP-7, MMP-9.

Конфликт интересов: работа выполнена при поддержке РФФИ (№ 17-04-02120) и ГЗ 0324-2018-0001.

Литература

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. J Am Coll Cardiol. 2017 Jul 4;70(1):1-25. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052.
2. Johnson JL. Metalloproteinases in atherosclerosis. European Journal of Pharmacology. 2017;816:93-106. doi:10.1016/j.ejphar.2017.09.007.
3. Bourboulia D, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. Seminars in Cancer Biology. 2010;3:161-8. doi:10.1016/j.semcancer.2010.05.002.
4. Löffek S, Schilling O, Franzke C-W. Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. European Respiratory Journal. 2011;38:191-208. doi:10.1183/09031936.00146510.
5. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. Biochimica et Biophysica Acta. 2010;1803(1):55-71. doi:10.1016/j.bbamcr.2010.01.003.
6. Newby AC. Metalloproteinase production from macrophages — a perfect storm leading to atherosclerotic plaque rupture and myocardial infarction. Experimental physiology. 2016;1:1327-37. doi:10.1113/EP085567.
7. de Nooijer R, Verkleij CJ, von der Thuesen JH, et al. Lesional overexpression of matrix metalloproteinase-9 promotes intraplaque hemorrhage in advanced lesions, but not at earlier stages of atherogenesis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006;26:340-6. doi:10.1161/01.ATV.0000197795.56960.64.
8. Abbas A, Aukrust P, Russell D, et.al. Matrix metalloproteinase 7 is associated with symptomatic lesions and adverse events in patients with carotid atherosclerosis. PLoS One. 2014;9(1):e84935. doi:10.1371/journal.pone.0084935.
9. Lenglet S, Mach F, Montecucco F. Role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis. Mediators of Inflammation. 2013;2013:659282. doi:10.1155/2013/659282.
10. Quillard T, Tesmenitsky Y, Croce K, et al. Selective inhibition of matrix metalloproteinase-13 increases collagen content of established mouse atherosclerosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2011;31(11):2464-72. doi:10.1161/ATVBAHA.111.231563.
11. Johnson JL, Jenkins NP, Huang WC, et al. Relationship of MMP-14 and TIMP-3 expression with macrophage activation and human atherosclerotic plaque vulnerability. Mediators Inflamm. 2014;2014:276457. doi:10.1155/2014/276457.
12. Mahdessian H, Perisic Matic L, Lengquist M, et al. Integrative studies implicate matrix metalloproteinase-12 as a culprit gene for large-artery atherosclerotic stroke. Journal of Internal Medicine. 2017;282(5):429-44. doi:10.1111/joim.12655.
13. Ragino Yul, Volkov AM, Chernyavskyi AM. Stages of atherosclerotic plaque development and unstable plaque types: pathophysiologic and histologic characteristics. Russ J Cardiol. 2013;18(5):88–95. (In Russ). Рагино Ю. И., Волков А. М., Чернявский А. М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек: патофизиологическая и гистологическая характеристика. Российский кардиологический журнал. 2013;18(5):88-95. doi:10.15829/1560-4071-2013-5.
14. Lin J, Kakkar V, Lu X. Impact of matrix metalloproteinases on atherosclerosis. Curr Drug Targets. 2014 Apr;15(4):442-53. doi:10.2174/1389450115666140211115805.
15. Ragino Yul, Chernyavsky AM, Volkov AM, Voevoda MI. Factors and mechanisms of instability of atherosclerotic plaque. Novosibirsk: Science. 2008, 41-49 p. (In Russ). Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Волков А. М., Воевода М. И. Факторы и механизмы нестабильности атеросклеротической бляшки. Новосибирск: Наука. 2008, 41-49 с. ISBN 978-5-02-023256-3.

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА И РОЗУВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И НА АКТИВАЦИЮ ЛЕЙКОЦИТОВ *IN VITRO*

Филатова А. Ю., Потехина А. В., Рулева Н. Ю., Радюхина Н. В., Арефьева Т. И.

Цель. Провести сравнительный анализ влияния “липофильного” аторвастатина и “гидрофильного” розувастатина на показатели клеточного иммунитета у пациентов с атеросклерозом.

Материал и методы. В исследование было включено 35 пациентов в возрасте 62 [57;68] лет, 18 мужчин и 17 женщин, направленных на обследование в ИКК им. А. Л. Мясникова с предварительным диагнозом ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных и сонных артерий, и имеющих показания к интенсификации терапии статинами. У 17 пациентов доза аторвастатина была увеличена с 20 мг до 80 мг, у 18 пациентов — доза розувастатина с 10 мг до 40 мг. Всем пациентам исходно и через один месяц методами прямой иммунофлуоресценции и проточной цитофлуориметрии проводилось определение содержания в периферической крови популяций лимфоцитов, включая регуляторные и эффекторные субпопуляции, и основных фракций моноцитов. В условиях клеточной культуры изучено влияние аторвастатина и розувастатина на пролиферацию CD4+ Т-лимфоцитов и липополисахарид-индуцированный синтез цитокинов моноцитами, выделенных из крови доноров.

Результаты. На фоне приема аторвастатина отмечено увеличение относительного содержания циркулирующих регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), увеличение соотношения Treg/Т-хелперы 17 (Th17) и уменьшение соотношения активированные CD4+Т-клетки/Treg. Терапия розувастатином не сопровождалась изменениями показателей клеточного иммунитета. Статины не влияли на субпопуляционный состав моноцитов крови. Обнаружено дозозависимое ингибирование статинами пролиферации CD4+ Т-лимфоцитов; действие аторвастатина проявлялось при концентрации 10 нмоль/л, розувастатина — в 10 раз выше. Введение статинов, 10-100 нмоль/л, в культуру моноцитов не влияло ни на спонтанную, ни на индуцированную эндотоксином секрецию цитокинов.

Заключение. В терапевтических дозах аторвастатин обладает иммуномодулирующей активностью, проявляющейся в увеличении относительного содержания регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов крови, что может быть обусловлено подавлением пролиферации эффекторных клеток.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):59–64
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-59-64

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, статины, Т-лимфоциты, моноциты.

Конфликт интересов: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-04-00127.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Филатова А. Ю.* — лаборант-исследователь лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0001-8911-1628, Потехина А. В. — к.м.н., м.н.с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК, ORCID: 0000-0002-2459-1680, Рулева Н. Ю. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0002-2473-061X, Радюхина Н. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0002-9005-7718, Арефьева Т. И. — д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0002-9500-1940.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anastasia.m088@yandex.ru

Th-act — активированные Т-хелперные лимфоциты, Treg — регуляторные Т-лимфоциты, Th — Т-хелперные клетки, IL-интерлейкин, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок 1, TNF — фактор некроза опухоли, АС — атеросклероз, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ — триглицериды.

Рукопись получена 20.06.2018
Рецензия получена 25.06.2018
Принята к публикации 04.06.2018

THE INFLUENCE OF ATORVASTATIN AND ROSUVASTATIN IN ATHEROSCLEROSIS ON THE PARAMETERS OF CELLULAR IMMUNITY AND *IN VITRO* LEUCOCYTE ACTIVATION

Filatova A. Yu., Potekhina A. V., Ruleva N. Yu., Radyukhina N. V., Arefieva T. I.

Aim. To compare the influence of “lipophilic” atorvastatin and “hydrophilic” rosuvastatin on the parameters of cellular immunity in atherosclerosis patients.

Material and methods. Totally, 35 participants included, mean age 62 [57;68] y.o., 18 males and 17 females, directed for follow-up to Myasnikov Cardiovascular Center with preliminary diagnosis coronary heart disease, atherosclerosis of coronary and carotid arteries, and with indications for intensified statin therapy. In 17 patients the dosage of atorvastatin was increased from 20 to 80 mg, in 18 — dosage of rosuvastatin from 10 to 40 mg. All patients at baseline and in 1 month, by the methods of direct immune fluorescence and cytofluometry underwent the measurement of content of monocytes and lymphocyte populations in peripheral blood, incl. regulatory and effectory subpopulations of the latter. Under the circumstances of cellular culture the influence studied, of atorvastatin and rosuvastatin on CD4+ T-lymphocytes populations, as the lipopolysaccharide-induced synthesis of cytokines by monocytes of donors blood.

Results. At the background of atorvastatin, there was marked increase of relative content of circulating regulatory T-lymphocytes (Treg), increase of the relation of Treg/Thelper 17 (Th17) and changes of cellular immunity parameters. Statins did not influence subpopulations of blood monocytes. There was dose-dependent inhibition by statins of CD4+ T-lymphocytes proliferation: atorvastatin action was noted in 10 nM/L, rosuvastatin — in 10 times higher concentration. Introduction of statins, 10-100 nM/L, to the culture of monocytes did not influence neither spontaneous, nor endotoxin induced secretion of cytokines.

Conclusion. In therapeutic dosages atorvastatin shows immune modulating activity presenting with an increase of relative content of regulatory T-lymphocytes subpopulations that might be determined by suppression of effectory cells proliferation.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):59–64
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-59-64

Key words: atherosclerosis, inflammation, statins, T-lymphocytes, monocytes.

Conflicts of Interest: supported by Russian Foundation for Fundamental Research, № 17-04-00127.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Filatova A. Yu. ORCID: 0000-0001-8911-1628, Potekhina A. V. ORCID: 0000-0002-2459-1680, Ruleva N. Yu. ORCID: 0000-0002-2473-061X, Radyukhina N. V. ORCID: 0000-0002-9005-7718, Arefieva T. I. ORCID: 0000-0002-9500-1940.

В патогенезе атеросклероза (АС) ведущую роль играет хроническое воспаление, развивающееся вследствие нарушения функции эндотелия и накопления атерогенных липопротеидов в стенке артерии. В регуляции воспалительного процесса при АС задействованы клетки врожденного (моноциты/макрофаги) и приобретенного (Т-лимфоциты) иммунитета, которые могут обладать как провоспалительной (проатерогенной), так и противовоспалительной, тормозящей развитие АС, активностью.

По данным ряда исследований, АС может быть ассоциирован с изменением в субпопуляционном составе циркулирующих моноцитов и лимфоцитов. Так, при хронических воспалительных заболеваниях было отмечено расширение CD16+ субпопуляций моноцитов (т.н. неклассических и промежуточных фракций) на фоне уменьшения относительного содержания классических CD16- моноцитов [1]. Среди Т-клеток отмечен относительный дефицит "противовоспалительных" популяций (Foxp3+ регуляторных Т-клеток (Treg), интерлейкин (IL)-10-продуцирующих Т-клеток) и смещение иммунного баланса в сторону эффекторных субпопуляций, в частности, продуцирующих IL-17 Т-хелперов (Th). Выявлена прогностическая значимость данных показателей в оценке риска быстрого прогрессирования АС как в сонных, так и коронарных артериях [2-3].

Статины нашли широкое применение в клинической практике и в настоящее время являются основной группой гиполипидемических препаратов, назначаемых пациентам с высоким риском АС коронарных и сонных артерий. Основной клеточной мишенью действия статинов являются гепатоциты; механизм действия заключается в конкурентном и дозозависимом ингибировании в клетках ключевого фермента биосинтеза холестерина 3-гидроксиметил-глутарил-КоА редуктазы. Наряду с подавлением синтеза холестерина в клетках снижается образование промежуточных соединений, необходимых для посттрансляционной модификации ряда внутриклеточных белков, участвующих в передаче внутриклеточных сигналов, окислительно-восстановительных и других реакциях. В связи с этим, помимо основного гиполипидемического действия, статины обладают рядом дополнительных эффектов [4], среди которых следует выделить противовоспалительную и иммуномодулирующую активность. Эти свойства повышают эффективность статинов при лечении АС и являются обоснованием для назначения статинов пациентам с хроническими аутоиммунными заболеваниями в зарубежной практике [4-5]. Выраженность плейотропности эффекта статинов зависит от фармакокинетических показателей (особенностей их метаболизма в печени, показателей биодоступности), с одной стороны, и способности проникать в клетки различных типов, с другой. В связи с отсутствием данных о наличии специфических переносчиков статинов в лейкоцитах, потенциал иммунотропного действия конкретного статина опосредован, по-видимому, его способностью проникать через цитоплазматическую мембрану, т.е. степенью липофильности препарата. Для подтверждения данной гипотезы в настоящем исследовании мы сравнили влияние двух наиболее широко применяемых в клинической практике препаратов: "липофильного" аторвастатина и "гидрофильного" розувастатина, — на показатели клеточного иммунитета у пациентов с АС сонных и/или коронарных артерий.

Материал и методы

Клиническое обследование: определение общеклинических и иммунологических показателей у пациентов, принимавших аторвастатин и розувастатин. В исследование было включено 35 пациентов в возрасте 62 [57;68] лет, 18 мужчин и 17 женщин, направленных на обследование в ИКК им. А.Л. Мясникова с предварительным диагнозом ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных и сонных артерий, и имеющих показания к интенсификации терапии статинами. Пациенты были разделены на 2 группы. Группу "Аторвастатин" (n=18) составили пациенты, принимавшие ранее аторвастатин в дозе 20 мг/сут., которым назначали аторвастатин в дозе 80 мг/сут. В группу "Розувастатин" (n=17) были включены пациенты, принимавшие розувастатин в дозе 10 мг/сут., которым был назначен розувастатин в дозе 40 мг/сут. Сопутствующая терапия не изменялась в обеих группах пациентов во время проведения исследования.

В исследование не включали пациентов с инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, хирургическими или эндоваскулярными вмешательствами в предшествующие 6 месяцев, злокачественными новообразованиями, тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, с воспалительными/инфекционными заболеваниями, сахарным диабетом в стадии декомпенсации, а также пациентов, принимавших иммунотропные препараты.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ кардиологии". До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Иммунофенотипирование лимфоцитов и моноцитов периферической крови проводили всем пациентам методом прямой иммунофлуоресценции с использованием флуоресцентно меченных антител к антигенам CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD(16+CD56), CD25, CD127, CD14, CD16, Foxp3, INFγ, IL17 и наборов для лизиса эритроцитов и фик-

сации/пермеабилизации клеток, в соответствии с инструкциями производителей (“Thermo Fisher Scientific”, “R&DSystems”, “BD Immunocytometry Systems”, США). Связывание антител оценивали методом проточной цитометрии на приборах FACS Calibur и FACS Canto (“BD Immunocytometry Systems”, США). Анализ внутриклеточных белков проводили во фракции мононуклеарных лейкоцитов, полученной путем центрифугирования образцов крови в градиенте плотности фиколл-верографин (1,077 г/см^3). Перед окрашиванием внутриклеточных цитокинов мононуклеарные клетки были активированы в культуре в присутствии форболмиристатацетата, иономицина и брефельдина А (“Sigma-Aldrich”, США). Лимфоциты выделяли по параметрам светорассеяния и экспрессии CD45. Определяли количество Т-клеток CD3+, включая популяции CD4+хелперных и CD8+цитотоксических лимфоцитов, В-клеток (CD19+), NK (CD3-CD (16+56)+). Активированные Т-хелперные клетки (Th-act) типировали как CD4+CD25lowCD127high; Treg — как CD4+CD25highCD127low и CD4+Foxp3+клетки. Th1 и Th17 типировали как CD4+INFγ+ и CD4+IL17+ лимфоциты, соответственно. Субпопуляции моноцитов крови типировали как классические (CD14++CD16–), промежуточные (CD14++CD16+) и неклассические (CD14+CD16+).

Измерение концентрации моноцитарного хемотаксического белка — 1 (MCP-1) в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора производства “Thermo Fisher Scientific” (США).

Все измерения проводили перед включением в исследование и через один месяц после увеличения дозы статинов.

Исследование влияния аторвастатина и розувастатина на пролиферацию лимфоцитов здоровых доноров *in vitro*. CD4+-клетки были выделены из фракции мононуклеарных клеток крови методом иммуномагнитной сепарации с помощью набора CD4 T Cell Isolation Kit II (“Miltenyi Biotec”, Германия). Выделенные клетки инкубировали 10 мин в среде RPMI 1640 с 10% эмбриональной телячьей сыворотки и 5 мкМ витального флуоресцентного красителя CFSE (“Thermo Fisher Scientific”, США) при 37° С. Затем клетки отмывали, высевали в 24-луночный планшет и культивировали в течение 24 часов в присутствии аторвастатина или розувастатина (10-1000 нмоль/л) в среде EX VIVO 15 (“Lonza”, Швейцария) с добавлением 1 мМ пирувата натрия, 2 мМ L-глутамина, раствора незаменимых аминокислот (“Thermo Fisher Scientific”, США). Для стимуляции пролиферации в лунки добавляли 10 мкг/мл фитогемагглютинина (“Sigma-Aldrich”, США) и 5 нг/мл рекомбинантного человеческого IL-2 (“R&DSystems”, США). Через 72 часа оценивали флуоресценцию CFSE на проточном цитофлуориметре. Для определения относительного содержания Treg в культуре лимфоцитов клетки окрашивали антителами к Foxp3, как указано выше.

Исследование влияния аторвастатина и розувастатина на индуцированный липополисахаридом синтез цитокинов моноцитами крови здоровых доноров. Мононуклеарные клетки крови выделяли из крови как указано выше и высаживали в 24-луночный планшет в среде RPMI 1640 (“Биолот”, Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамина, по 50 Ед/мл пенициллина и стрептомицина (“Thermo Fisher Scientific”, США) в концентрации 3 млн/мл. Культивирование клеток проводили при 37° С в атмосфере 5% CO_2. Через час удаляли неприкрепленные клетки. Адгезировавшие клетки культивировали в течение 24 часов в среде RPMI 1640 — 10% эмбриональной телячьей сыворотки; аторвастатин и розувастатин вносили в культуру в концентрации 10-100 нмоль/л. Затем добавляли липополисахарид (“Sigma-Aldrich”, США) в концентрации 100 нг/мл. Через 24 часа отбирали среду культивирования клеток. Концентрацию фактора некроза опухоли (TNF), IL-1β, IL-6 определяли с помощью набора BD Human Inflammatory Cytokine CBA Kit (“BD Biosciences”, США) на цитометре FACS Calibur. Уровень MCP-1 определяли методом иммуноферментного анализа, как указано выше.

Статистический анализ данных. Данные представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для парных межгрупповых сравнений использовали критерий U Манна-Уитни. Для парных внутригрупповых сравнений использовали W-критерий Уилкоксона. Для сопоставления групп по качественным признакам использовали двусторонний критерий Фишера. В работе применяли пакет статистических программ Statistica 8,0. Различия считались статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты

По исходным клиническим характеристикам (возраст, индекс массы тела, статус курения, анамнез артериальной гипертонии, анамнез перенесенного инфаркта миокарда) включенные в исследование пациенты групп “Аторвастатин” и “Розувастатин” не различались.

Клинико-лабораторные и иммунологические показатели пациентов, принимавших аторвастатин и розувастатин, исходно и на фоне терапии, приведены в таблице 1.

На фоне терапии в группах “Аторвастатин” и “Розувастатин” отмечалось статистически значимое и обусловленное основным гиполипидемическим свойством статинов снижение уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП); в группе “Аторвастатин” отмечалось

Таблица 1

Клинико-лабораторные и иммунологические показатели пациентов, принимавших аторвастатин и розувастатин

	Группа “Аторвастатин” (n=18)		Группа “Розувастатин” (n=17)	
Показатель	Исходно	Через 1 мес.	Исходно	Через 1 мес.
Лейкоциты, млн/мл	6,9 [5,3;8,0]	7,5 [5,0;8,0]	6,4 [5,2;7,0]	6,2 [5,0;6,8]
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,3;5,6]	5,6 [5,0;5,8]	5,5 [4,9;6,4]	5,3 [5,2;6,2]
ОХС, ммоль/л	5,3 [3,9;6,2]	3,9 [3,4;4,6]*	4,5 [4,0;6,9]	3,9 [3,2;4,8]*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 [0,9;1,3]	1,0 [0,9;1,3]	1,1 [0,9;1,3]	1,1 [1,0;1,4]
ХС ЛНП, ммоль/л	3,7 [2,1;4,4]	2,4 [1,8;3,1]*	3,2 [2,4;4,8]	2,0 [1,7;2,6]*
Триглицериды, ммоль/л	1,2 [0,9;1,9]	0,9 [0,7;1,3]*	1,2 [0,9;1,7]	0,9 [0,7;1,4]
Лимфоциты, %	26,0 [23,0;33,0]	25,0 [22,5;28,0]	32,0 [28,0;35,0]	29,0 [26,0;35,0]
Моноциты, %	6,0 [5,0;8,0]	7,0 [5,0;8,0]	7,0 [6,0;9,0]	7,0 [6,0;8,0]
Т-лимфоциты (% от лимфоцитов)	71,0 [68,0;73,0]	69,0 [66,0;73,0]	71,0 [63,0;76,0]	70,5 [65,0;75,5]
CD3+CD4+ Т-лимфоциты (% от лимфоцитов)	46,0 [43,0;48,0]	45,5 [40,0;48,0]	43,0 [35,5;45,0]	40,5 [33,0;50,0]
Th-act (% от CD4+ клеток)	54,6 [47,7;58,0]	55,1 [43,9;58,6]	53,1 [45,9;56,2]	55,0 [46,5;58,0]
CD25highCD127low Treg (% от CD4+ клеток)	5,4 [4,6;6,5]	6,5 [4,8;8,2]*	5,8 [4,7;6,5]	4,8 [4,1;5,9]
Foxp3+ Treg (% от CD4+ клеток)	9,9 [7,3;10,3]	9,4 [7,5;11,8]	6,9 [6,0;8,6]	8,0 [6,4;8,7]
Th1 (% от CD4+ клеток)	20,8 [14,0;28,6]	18,4 [14,0;26,5]	21,3 [18,5;26,6]	20,3 [14,8;26,9]
Th17 (% от CD4+ клеток)	1,7 [0,9;3,1]	1,4 [0,9;2,0]	1,3 [0,8;1,9]	1,5 [1,1;2,1]
Th-act/ CD25highCD127low Treg	9,6 [7,2;12,5]	8,7 [6,1;10,7]*	9,1 [8,2;10,4]	10,4 [8,7;11,7]
CD25highCD127low Treg/Th17	3,2 [1,5;6,3]	4,8 [2,3;6,7]	3,8 [2,5;7,9]	3,6 [2,3;4,8]
Foxp3+ Treg/Th17	4,4 [2,8;8,8]	6,8 [4,4;11,5]*	5,1 [3,4;8,6]	6,2 [3,7;8,3]
CD3+CD8+ (% от лимфоцитов)	23,0 [18,5;30,5]	22,5 [20,0;26,0]	27,0 [23,0;30,0]	27,0 [24,5;30,0]
В-клетки (% от лимфоцитов)	10,0 [8,0;12,0]	9,0 [7,0;12,0]	8,0 [6,6;11,0]	8,0 [5,5;11,0]
NK-клетки (% от лимфоцитов)	19,0 [17,8;23,0]	19,8 [17,0;24,5]	20,6 [14,5;28,0]	21,0 [16,0;24,3]
Неклассические моноциты (тыс/мл)	9,7 [7,6;12,0]	11,7 [7,2;13,0]	10,5 [7,6;12,6]	9,8 [8,5;12,8]
Промежуточные моноциты (тыс./мл)	6,3 [3,4;8,2]	6,2 [4,1;8,0]	6,1 [4,2;10,4]	4,8 [3,8;7,6]
Классические моноциты (тыс./мл)	48,7 [38,7;62,6]	51,8 [42,7;57,3]	49,7 [36,5;53,3]	49,9 [38,1;54,8]
MCP-1, пг/мл	120,0 [100,0;150,0]	111,0 [95,0;135,0]	105,0 [75,0;130,0]	100,0 [82,0;112,0]

Примечания: данные представлены как медиана и интерквартильный размах. * — p<0,05.

характерное преимущественно для аторвастатина снижение концентрации триглицеридов (ТГ).

На фоне интенсификации терапии аторвастатином отмечалось увеличение относительного содержания в крови популяции CD4+CD25highCD127low Treg, увеличение соотношения CD4+Foxp3+Treg/Th17 и уменьшение соотношения Th-act/Treg. В группе “Розувастатин” подобных изменений не наблюдалось. По содержанию других субпопуляций CD4+ лимфоцитов, В-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток, субпопуляций моноцитов различий на фоне терапии в обеих группах больных не выявлено. Мы также не обнаружили значимых различий в концентрации MCP-1 в крови на фоне приема аторвастатина и розувастатина.

При изучении влияния статинов на активацию лимфоцитов и моноцитов в культуре нами обнаружено дозозависимое ингибирование пролиферации CD4+лимфоцитов, преимущественно Foxp3-негативных эффекторных клеток. Результаты одного из трех независимых экспериментов приведены на рисунке 1. Следует отметить, что действие аторвастатина проявлялось при более низких концентрациях, от 10 нмоль/л, в то время как антипролиферативное влияние розувастатина отмечалось при концентрации 100 нмоль/л. При концентрации 1 мкмоль/л оба статина блокировали пролиферацию лимфоцитов практически полностью.

Содержание цитокинов (TNF, IL-1β, IL-6, MCP-1) в супернатанте культуры моноцитов существенно увеличивалось при добавлении липополисахарида. Дополнительное введение аторвастатина и розувастатина в концентрациях 10-100 нмоль/л, сопоставимых с их содержанием в крови пациентов, не влияло ни на спонтанную, ни на индуцированную эндотоксином секрецию указанных цитокинов (данные не приведены).

Обсуждение

Несмотря на то, что плейотропный эффект статинов широко обсуждается в современной литературе, данных клинических исследований, посвященных этой теме, явно недостаточно. Так, современные представления об иммунотропной активности статинов основаны преимущественно на результатах экспериментальных исследований, выполненных на

ЭТО ДУБЛЬ ЧЕРНО-БЕЛОГО РИСУНКА. **ЕГО ВМЕСТЕ С ПОДПИСЬЮ НУЖНО ПОМЕСТИТЬ В ЭЛЕКТРОННЫЙ ВАРИАНТ, А ПРЕДЫДУЩИЙ, ГДЕ РАЗЛИЧИЯ — ЧЕРНЫЙ-СЕРЫЙ — С ПЕЧАТНЫЙ ВАРИАНТ ВМЕСТЕ С ПОДПИСЬЮ**

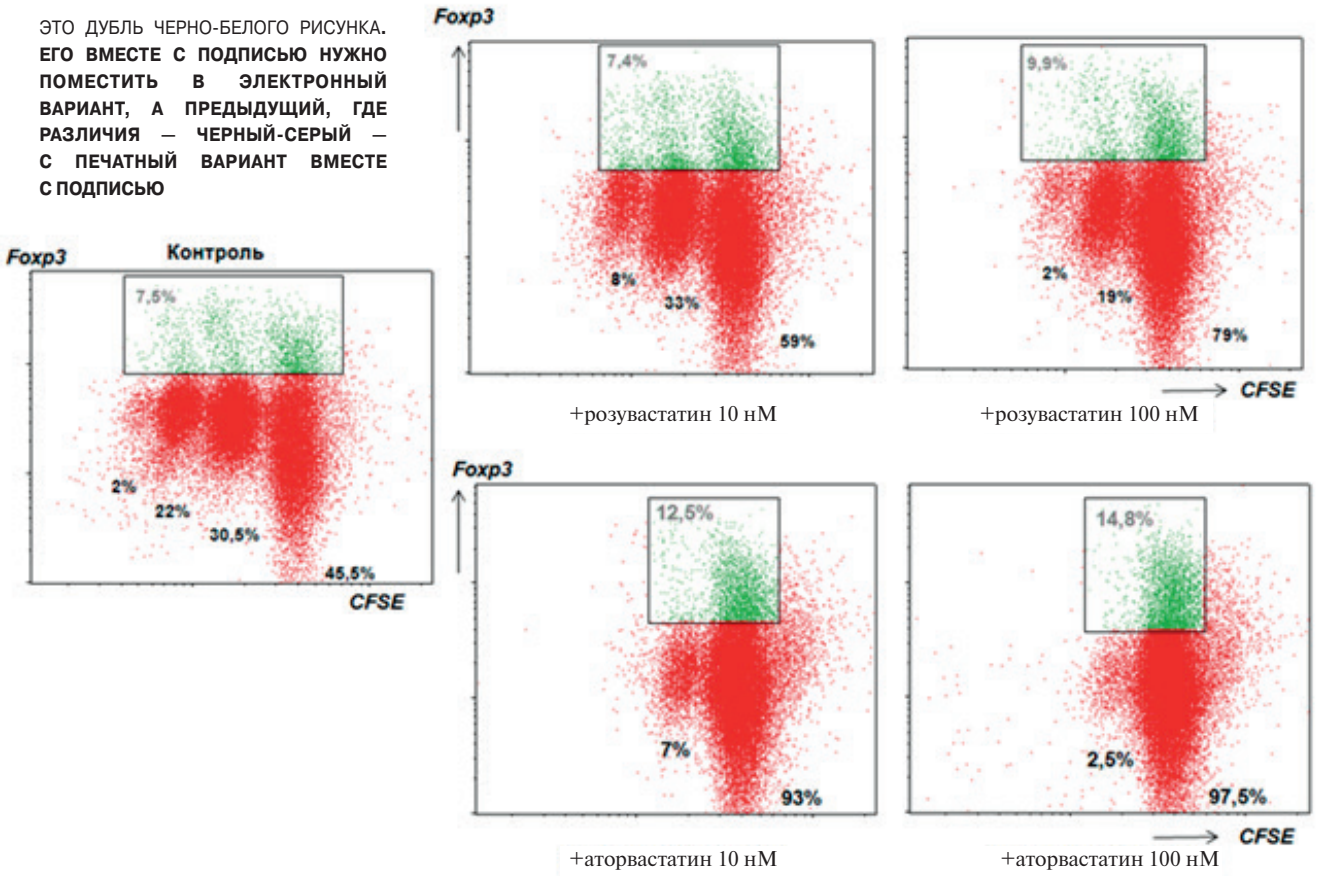


Рис. 1. Влияние статинов на пролиферацию CD4+ Т-клеток. В качестве контроля взяты клетки, активированные фитогемагглютинином и IL-2 (см. раздел Материалы и методы). Красным шрифтом указано относительное количество CD4+лимфоцитов, прошедших 0-4 цикла деления; зелёным шрифтом — относительное содержание CD4+Foxp3+клеток в культуре.

грызунах и в культуре клеток, при этом в большинстве работ статины использовались в микромолярных концентрациях, что существенно превышает содержание препаратов в крови пациентов. Влияние статинов на субпопуляционный состав лимфоцитов и моноцитов крови человека изучалось в единичных работах. Показано, что прием симвастатина или правастатина пациентами с гиперхолестеринемией в течение 8 нед. [6] и аторвастатина пациентами с ревматоидным артритом в течение 12 нед. [7] сопровождался увеличением относительного содержания в крови Treg. Прием статинов в течение короткого (2 нед.) периода у пациентов с острым коронарным синдромом также был ассоциирован с увеличением содержания циркулирующих Treg [8]. Ранее нами также было показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца, принимавших аторвастатин, относительное количество Treg в крови было выше, чем у лиц, не принимавших статины, а увеличение дозы аторвастатина с 20 до 80 мг/сут. в течение 7 дней приводило к дальнейшему увеличению относительного содержания Treg [9-10].

Сравнительный анализ действия статинов на лимфоциты в культуре показал более высокую активность “липофильных” агентов. Kurakata, et al. [11] сравнили антипролиферативные эффекты “гидрофобного” симвастатина и “гидрофильного” правастатина при разных способах активации лимфоцитов (в присутствии фитогемагглютинина, IL-2 и в смешанной культуре лимфоцитов). Оказалось, что во всех случаях первый был более эффективен (IC50 ~0,013 против 5,6 мкМ, соответственно). Добавление в культуру мононуклеарных клеток крови человека аторвастатина, но не мевастатина и правастатина, способствовало увеличению относительного количества CD4+Foxp3+ Treg [6]; инкубация мононуклеарных клеток крови пациентов с острым коронарным синдромом в присутствии симвастатина также приводила к увеличению содержания в культуре Treg и усилению их иммуносупрессорных свойств [12].

В настоящем исследовании мы сравнили влияние “липофильного” аторвастатина и “гидрофильного” розувастатина на клетки иммунной системы. На фоне терапии аторвастатином, но не розувастатином, мы наблюдали незначительное, но достоверное увеличение относительного содержания циркулирующих Treg, увеличение соотношения CD4+Foxp3+Treg/

Рис. 1. Влияние статинов на пролиферацию CD4+ Т-клеток.

Примечание: в качестве контроля взяты клетки, активированные фитогемагглютинином и IL-2 (см. раздел Материалы и методы). Черным шрифтом указано относительное количество CD4+лимфоцитов, прошедших 0-4 цикла деления; серым шрифтом — относительное содержание CD4+Foxp3+клеток.

Th17 и снижение соотношения Th-act/Th17. В культуре CD4+ Т-лимфоцитов в присутствии статинов нами отмечено уменьшение количества пролиферирующих клеток, сопровождающееся увеличением относительного содержания Foxp3+ Treg, причем эффект аторвастатина наблюдался при более низких, “физиологических”, концентрациях препарата. Мы полагаем, что наблюдаемое у пациентов, принимающих аторвастатин, перераспределение субпопуляций Т-клеток является следствием ингибирования пролиферации эффекторного звена.

Имеются единичные исследования о влиянии статинов на субпопуляционный состав моноцитов, и их результаты неоднозначны. Согласно одним исследованиям [13], статины уменьшают количество циркулирующих неклассических моноцитов, согласно другим [14], статины не оказывают существенного влияния на субпопуляции моноцитов. В ряде работ описано ингибирование статинами синтеза провоспалительных цитокинов моноцитами. Так, добавление симвастатина в культуру стимулированных интерфероном-γ макрофагов человека способствовало снижению концентрации MCP-1 в супернатанте и уменьшению содержания в клетках мРНК MCP-1 [15], а добавление аторвастатина и симвастатина в культуру моноцитов, выделенных из периферической крови доноров, ингибировало индуцированную С-реактивным белком секрецию MCP-1 [16]. Однако описаны и противоположные результаты. Внесение в культуру моноцитарных клеток “липофильных” симвастатина, аторвастатина и ловастатина, но не “гидрофильного” правастатина, способствовало стимуляции продукции моноцитами IL-1β, TNF, MCP-1 и IL-8 и увеличению концентрации этих цитокинов [17]. Вероятно, такие противоречивые данные обусловлены различиями в условиях культивирования клеток и в использованных дозах препаратов. В настоящем исследовании мы не обнаружили достоверного влияния ни аторвастатина, ни розувастатина на субпопуляционный состав моноцитов, на концентрацию MCP-1 у пациентов на фоне увеличения дозы препаратов. Добавление статинов в культуру моноцитов не влияло на синтез цитокинов. Следует отметить, что в нашей работе статины использовались в низких, соответствующих терапевтическим, дозах, а клетки культивировали в присутствии сыворотки — источника липопротеидов. Возможно, эти два фактора объясняют отсутствие наблюдаемого в других исследованиях эффекта статинов.

Подводя итог, можно сделать следующее заключение. В терапевтических дозах аторвастатин обладает иммунорегуляторной активностью, что проявляется, прежде всего, в повышении соотношения Treg/Th17. Это может оказывать дополнительное положительное влияние у пациентов с Th17-ассоциированными аутоиммунными состояниями и провоспалительным статусом, связанным с недостаточностью Treg.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-04-00127.

Литература

1. Merino A, Buendia P, Martin-Malo A, et al. Senescent CD14+CD16+ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity. The Journal of Immunology. 2011;186:1809-15. doi:10.4049/jimmunol.1001866.
2. Potekhina A, Pylaeva EA, Provatorov S, et al. Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis. Atherosclerosis. 2015;238:17-21. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.088.
3. Filatova AYu, Pylaeva EA, Potekhina AV, et al. Subpopulation composition of CD4+ T-lymphocytes as factor contributing to the progression of atherosclerosis of carotid arteries. Kardiologiia. 2017;57:64-71. (In Russ.) Филатова А. Ю., Пылаева Е. А., Потехина А. В. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов CD4+ как фактор, способствующий прогрессированию атеросклероза сонных артерий. Кардиология. 2017;57 (4):64-71. doi: 10.18565/cardio.2017.4.64-71.
4. Bedi O, Dhawan V, Sharma PL, et al. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. Naunyn Schhmiebebergs Arch Pharmacol. 2016;389:695-712. doi:10.1007/s00210-016-1252-4.
5. Arefieva TI, Filatova AYu, Potekhina AV, et al. Mechanisms of immunotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins). Biochemistry. 2018;8:1111-29 [In print]. (In Russ.) Арефьева Т. И., Филатова А. Ю., Потехина А. В. и др. Иммунотропные эффекты и предполагаемые механизмы действия ингибиторов 3-гидрокси-3метилглутарилкоэнзим А редуктазы (статинов). Биохимия. 2018;8:1111-29; в печати.
6. Mausner-Fainberg K, Luboshits G, Mor A, et al. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4+CD25+ T cells. Atherosclerosis. 2008;197:829-39.
7. Tang TT, Song Y, Ding YJ, et al. Atorvastatin upregulates regulatory T cells and reduces clinical disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Journal of Lipid Research. 2011;52:1023-32. doi:10.1194/jlr.M010876.
8. Zhang D, Wang S, Guan Y, et al. Effect of oral atorvastatin on CD4+CD25+ regulatory T cells, FoxP3expression, and prognosis in patients with ST-segment elevated myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2011;57:536-41. doi:10.1097/FJC.0b013e318211d016.
9. Pylaeva EA, Potekhina AV, Pogorelova OA, et al. Opposite changes of regulatory T cell blood content may differentially contribute to atherosclerosis or lymphoproliferative disorders. OncoReview. 2016;6:A29-36.
10. Kuznetsova GV, Potekhina AV, Arefieva TI, et al. The effects of atorvastatin on blood T-cell frequencies in patients with stable angina. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2016;4:30-9. (In Russ.) Кузнецова Г. В., Потехина А. В., Арефьева Т. И. и др. Влияние аторвастатина на субпопуляционный состав Т-лимфоцитов крови у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4:30-9.
11. Kurakata S, Kada M, Shimada Y, et al. Effects of different inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A (HMG-CoA) reductase, pravastatin sodium and simvastatin, on sterol synthesis and immunological functions in human lymphocytes in vitro. Immunopharmacology. 1996;34;51-61.
12. Meng X, Zhang K, Li J, et al. Statins induce the accumulation of regulatory T cells in atherosclerotic plaque. Mol Med. 2012;18:598-605. doi:10.2119/molmed.2011.00471.
13. Coen PM, Flynn MG, Markofski MM, et al. Adding exercise to rosuvastatin treatment: influence on C-reactive protein, monocyte toll-like receptor 4 expression, and inflammatory monocyte (CD14+CD16+) population. Metabolism. 2010;59:1775-83. doi:10.1016/j.metabol.2010.05.002.
14. Jaipersad AS, Shantsila E, Blann A, et al. The effect of statin therapy withdrawal on monocyte subsets. European Journal of Clinical Investigation. 2013;12:1307-13. doi:10.1111/eci.12183.
15. Veillard NR, Braunersreuther V, Arnaud C, et al. Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages. Atherosclerosis. 2006;1:51-8.
16. Montecucco F, Burger F, Pelli G, et al. Statins inhibit C-reactive protein-induced chemokine secretion, ICAM-1 upregulation and chemotaxis in adherent human monocytes. Rheumatology (Oxford). 2009;3:233-42. doi:10.1093/rheumatology/ken466.
17. Keiner PA, Davis PM, Murray JL, et al. Stimulation of inflammatory responses in vitro an in vivo by lipophilic HMG-CoA reductase inhibitors. International Immunopharmacology. 2001;1:105-18.

АТЕРОСКЛЕРОЗ: МУЛЬТИМАРКЕРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАНЕЛИ

Метельская В. А.

Цель. Рассмотреть возможности применения мультимаркерного подхода для создания диагностических панелей биомаркеров, предназначенных для индивидуальной оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.
Материал и методы. В анализ включены результаты исследования, выполненного на когорте пациентов старше 18 лет (n=502), обследованных в ФГБУ "ГНИЦПМ" Минздрава России в 2011-2013гг, которым были выполнены диагностическая коронароангиография и дуплексное сканирование сонных артерий. Локализацию и степень коронарного атеросклероза оценивали по шкале Gensini. Субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеидов оценивали с помощью системы Quantimetrix Lipoprint LDL System (США), биохимические анализы проводили стандартными методами лабораторной диагностики. Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.10, IBM SPSS Statistics v.20, SAS v.9.4.
Результаты. Сформированы мультимаркерные диагностические панели для неинвазивной детекции коронарного атеросклероза и его тяжести, названные атеромаркерами. Это 1) коэффициент К, отражающий соотношение между атерогенными и физиологически активными субфракциями липопротеидов и при значении >1,7 свидетельствующий о повышенной атерогенности апо В-содержащих липопротеидов даже при нормолипидемии; 2) дуплексные диагностические комплексы в виде отношения адипонектин/эндотелин, значение которого <7,0 сопряжено с риском коронарного атеросклероза у мужчин, и отношения лептин/инсулин <3,5, ассоциированного с атеросклерозом у женщин; 3) рассчитываемый в баллах интегрированный биомаркер неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза и степени его тяжести (i-BIO), представляющий собой сочетание визуальных и биохимических показателей.
Заключение. В реальной клинической практике терапия атерогенных нарушений остается субоптимальной. Проблема улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска с последующей разработкой профилактических мер может быть решена путем поиска новых маркеров, в том числе, их различных сочетаний, и формирования мульмаркерных диагностических панелей.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):65–72
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-65-72

Ключевые слова: атеросклероз коронарных артерий, шкала Gensini, биомаркеры, мультимаркерные диагностические панели.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Метельская В. А. — д.б.н., профессор, ученый секретарь, ORCID: 0000-0001-8665-9129.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
VMetelskaya@gnicpm.ru

апо — аполипопротеин, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, КАГ — коронароангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ОШ — отношение шансов, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина комплекса интима-медия, ХС — холестерин, GS — шкала Gensini, i-BIO — интегрированный биомаркер, ROC — receiver operation curve.

Рукопись получена 29.06.2018
Рецензия получена 04.07.2018
Принята к публикации 11.07.2018

MULTIMARKER DIAGNOSTIC PANELS FOR ATHEROSCLEROSIS

Metelskaya V. A.

Aim. To consider an opportunity for application of different combinations of biochemical and bioimaging parameters to create different multimarker diagnostic panels designed for assessment of risk of coronary atherosclerosis and its complications.
Material and methods. To the analysis, data included, obtained from patients 18 y.o. and older (n=502), investigated at NMRCPR of the Ministry of Health in 2011-2013, who had undergone diagnostic coronary arteriography and duplex carotid scanning. Atherosclerosis burden was measured according the Gensini score. Subfractional spectrum of apoB-lipoproteides was assessed with the Quantimetrix Lipoprint LDL System (USA), biochemistry was done with standard lab. methods. Statistics was done with software Statistica v.10, IBM SPSS Statistics v.20, SAS v.9.4.
Results. Several multimarker combinations (panels) for non-invasive estimation of risk of coronary atherosclerosis detection and its severity were proposed. These are 1) an index K, calculated as ratio of the sum of potentially atherogenic subfractions to the large physiologically active LDL1 particles; index K >1,7 indicates an increased atherogenic potential of apo B-containing particles even with normal lipid profile, and can be used for non-invasive prediction of coronary atherosclerosis; 2) duplex complexes as adiponectin to endothelin ratio which <7,0 is associated with coronary atherosclerosis risk only in men, and as leptin to insulin ratio which <3,5 is associated with elevated atherosclerosis risk only in women; 3) integrated biomarker i-BIO represented the combination of individual visual and biochemical variables and permitted to discriminate patients from those with no coronary atherosclerosis or having subclinical or severe atherosclerotic lesions.
Conclusion. Proposed multimarker diagnostic panel could be regarded as novel potential biomarkers of coronary atherosclerosis risk and severity, however validation of these markers is necessary. The problem of cardiovascular risk stratification and further prevention activities should be solved with the search for novel markers and combinations of markers.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):65–72
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-65-72

Key words: coronary atherosclerosis, Gensini Score, biomarkers, multimarker diagnostic panels.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129.

Среди причин преждевременной смерти и потери трудоспособности сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в основе которых лежит атеросклероз коронарных артерий, остаются ведущей причиной во всем мире, включая Российскую Федерацию [1-3]. Более того, значительное число острых коронарных событий диагностируют у лиц, имеющих низкий или умеренно выраженный риск, рассчитываемый на основании эпидемиологических алгоритмов [4-6].

В ходе международных эпидемиологических исследований и крупных клинических испытаний были установлены и доказаны ассоциации между ССЗ, связанными с атеросклерозом, и метаболическими нарушениями, однако механизмы, обусловливающие эти взаимосвязи, остаются невыясненными [7, 8].

В связи с этим проблема поиска, апробации и внедрения в клиническую практику надежных, малоинвазивных и доступных к использованию маркеров, позволяющих оценивать атерогенный потенциал каждого человека на ранних этапах заболевания, т.е. до его клинических проявлений или развития осложнений, не теряет своей актуальности [9, 10]. Действительно, вопрос об использовании новых биомаркеров широко обсуждается в литературе, включая анализ достоинств и недостатков как уже известных диагностических и/или прогностических инструментов (например, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), NT-proBNP), так и результаты новейших разработок с использованием так называемых "-омных" технологий [5-7, 11].

Попытки решить проблему идентификации пациентов высокого риска сфокусированы, в основном, на стратегии добавления к традиционным факторам риска новых биохимических показателей, не всегда соответствующих понятию "биомаркер", которое было предложено еще в 2001г рабочей группой по биомаркерам Национальных институтов здоровья США. Согласно этому определению, биомаркер — это "характеристика, объективно измеряемая и оцениваемая как индикатор нормальных биологических процессов, патологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство [12]. Вместе с тем, анализ литературных источников и собственных данных позволил сделать заключение о целесообразности и актуальности изучения возможности применения мультимаркерного подхода для создания диагностических панелей биомаркеров, предназначенных для индивидуальной оценки риска ССЗ и их осложнений.

В течение многих десятилетий в попытках найти новые биомаркеры для диагностики, профилактики и прогнозирования кардиоваскулярных событий изучали относительно небольшое число метаболитов. Наблюдаемое на современном этапе развитие биотехнологий с использованием автоматизированных аналитических методов, сопряженное с улучшением их чувствительности и производительности, позволило существенно продвинуться в области поиска и изучения биомаркеров. Сочетание ряда комплементарных подходов, включая транскриптомный, протеомный, метаболомный и липидомный анализ, позволяет из множества метаболических путей выделять ключевые процессы, нарушение которых детерминирует развитие заболевания. Итогом можно считать концептуальный сдвиг от изучения индивидуальных маркеров к разработке мультимаркерных панелей оценки кардиоваскулярного риска [6, 8, 13, 14].

Наряду с этим, биомаркером часто называют тот или иной показатель, для которого, благодаря бурному развитию биомедицинских технологий, появилась возможность доступной детекции. Поэтому одним из подходов к созданию мультимаркерных панелей является включение в анализ новых параметров в дополнение к традиционным факторам сердечно-сосудистого риска именно тех маркеров, которые отражают функционирование основных метаболических систем и их нарушения, вовлеченные в патогенез атеросклероза [15, 16].

Возникает вопрос — какой путь поиска новых биомаркеров выбрать? На основании анализа литературных источников и собственных данных нами сделана попытка составить диагностические/прогностические панели из клинико-биохимических показателей для оценки наличия и выраженности атеросклероза и стратификации пациентов с целью последующей целенаправленной инструментальной диагностики и инвазивного лечения с помощью высокотехнологичных методов. Рассмотрим несколько возможностей.

1. Углубленное/расширенное исследование липидного профиля, в частности, анализ субфракционного распределения апопротеин (апо) В-содержащих липопротеидов низких плотностей.

2. В дополнение к традиционным факторам сердечно-сосудистого риска включение в анализ новых маркеров, характеризующих функционирование основных метаболических систем и их нарушения, которые вовлечены в патогенез атеросклероза.

3. Изучение сочетания клинико-инструментальных ("визуальных") и биохимических параметров и разработка панелей интегрированных биомаркеров для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза и оценки его выраженности.

В настоящий обзор включены данные, полученные на когорте пациентов, поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" (ГНИЦПМ) Минздрава России" в 2011-2013гг, которым была выполнена процедура диагностической коронароангиографии (КАГ) [17] (при наличии стенокардии напряжения, инфаркта миокарда в анамнезе, нарушений ритма сердца). Исследование выполнено

в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ "ГНИЦПМ" Минздрава России (№ 07/05-12). Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование последовательно включено 502 пациента в возрасте старше 18 лет (средний возраст 61,2±9,4 года; мужчин 70,7%). В исследование не включали лиц, перенесших менее чем за 6 мес. до исследования острое коронарное событие; любое острое воспалительное заболевание; больных с хронической болезнью почек III и более стадии; сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период лактации. Коронарный атеросклероз и его тяжесть диагностировали согласно [18] с градацией тяжести поражения согласно [19]. Биохимические анализы выполнены стандартными методами лабораторной диагностики. Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.10, IBM SPSS Statistics v.20, SAS v.9.4.

Углубленное/расширенное исследование липидного профиля включало анализ субфракционного распределения апоВ-содержащих липопротеидов низких плотностей. Известно, что липопротеиды низкой плотности (ЛНП) — это гетерогенный класс липопротеидов, различающихся по липидному и белковому составу, заряду, размеру и функциональной активности [20-23]. По размеру и плотности выделяют крупные (ЛНП1), средние (ЛНП2) и мелкие плотные частицы (чаще всего встречаются ЛНП3, реже — ЛНП4-7). Мелкие плотные частицы ЛНП хуже связываются с апо В-, Е-рецепторами, длительное время циркулируют в крови, подвергаясь химической модификации, и обусловливают повышение уровня холестерина (ХС) в плазме крови и его накопление в макрофагах [23-25]. Тип А встречается в нормальных физиологических условиях. Высокое содержание мелких плотных частиц ЛНП (тип В) сопряжено с повышенным риском коронарной болезни сердца (КБС) независимо от уровня ХС ЛНП [26].

Изучение субфракционного распределения апоВ-содержащих липопротеидов проводили методом нативного электрофореза в 3% полиакриламидном геле с последующим сканированием и компьютерной обработкой результатов с использованием Липопринт-системы (Quantimetrix Lipoprint LDL System), США) [27-29]. Был получен ряд принципиально новых результатов, в частности, выявлены гендерные различия в липид-белковом профиле и субфракционном распределении липопротеидов низких плотностей как у лиц без поражения коронарных артерий, так и при коронарном атеросклерозе. Мужчины независимо от наличия коронарного атеросклероза характеризовались более выраженным сочетанием традиционных факторов риска с атерогенными сдвигами в системе липопротеидов плазмы крови, причем не только в липидно-белковом профиле, но и в субфракционном распределении апоВ-содержащих липопротеидов промежуточных и низких плотностей с накоплением более мелких потенциально атерогенных частиц [25, 30].

При достижении целевого уровня ХС ЛНП (<2,5 ммоль/л) у мужчин по сравнению с теми, у кого уровень ХС ЛНП оставался выше, выявлены более низкие липид-белковые показатели, а также более низкие доли частиц апоВ-содержащих липопротеидов: ЛНП2 (7,3±3,4 и 9,9±3,9%, p<0,01); мелких ЛНП3 (1,3±1,2 и 2,2±2,2%, p<0,05) и ЛНП4 (0,2±0,2 и 0,3±0,5%, p<0,05); сниженной оказалась и концентрации ХС в этих липопротеидах. Эти отличия были ассоциированы с большим средним размером частиц ЛНП (270,8±3,0 Å и 268,8±3,9 Å, p<0,01). В совокупности эти данные свидетельствуют о менее атерогенном профиле ЛНП у мужчин, достигших целевого уровня ХС ЛНП. У женщин, несмотря на достижение целевых значений уровня ХС ЛНП, сохранялись повышенная концентрация апо В и апоВ/АI без значимых изменений в относительном содержании мелких плотных частиц и содержания ХС в них, а также в среднем размере ЛНП частиц [31].

При анализе субфракционного спектра липопротеидов у больных с верифицированным атеросклерозом коронарных артерий обнаруживается связь между содержанием атерогенных мелких плотных частиц ЛНП3 и коронарным атеросклерозом [28], степенью его выраженности, а также уровнем в крови триглицеридов (ТГ) [30]. Это позволяет заключить, что сочетание гипертриглицеридемии с повышенной долей мелких плотных ЛНП может рассматриваться как дополнительный маркер высокой степени поражения коронарных артерий. С проатерогенными изменениями субфракционного спектра сопряжено и сочетанное поражение коронарных и сонных артерий [32].

На основании всей совокупности данных был предложен параметр (К), отражающий соотношение между атерогенными субфракциями липопротеидов, включая липопротеиды очень низкой плотности, средние ЛНП2 и мелкие плотные частицы ЛНП3-7*, и крупными физиологически активными частицами ЛНП1:

К=[(ЛОНП+ЛНП2+ЛНП3-7)/ЛНП1].

При значении К >1,7 (медиана) показатель свидетельствует о повышенной атерогенности апоВ-содержащих липопротеидов низких плотностей даже при нормолипидемии и указывает на наличие атеросклеротического поражения коронарных артерий (вероятность поражения коронарных артерий в 2,2 раза выше по сравнению с лицами, имеющими К ⩽1,7;

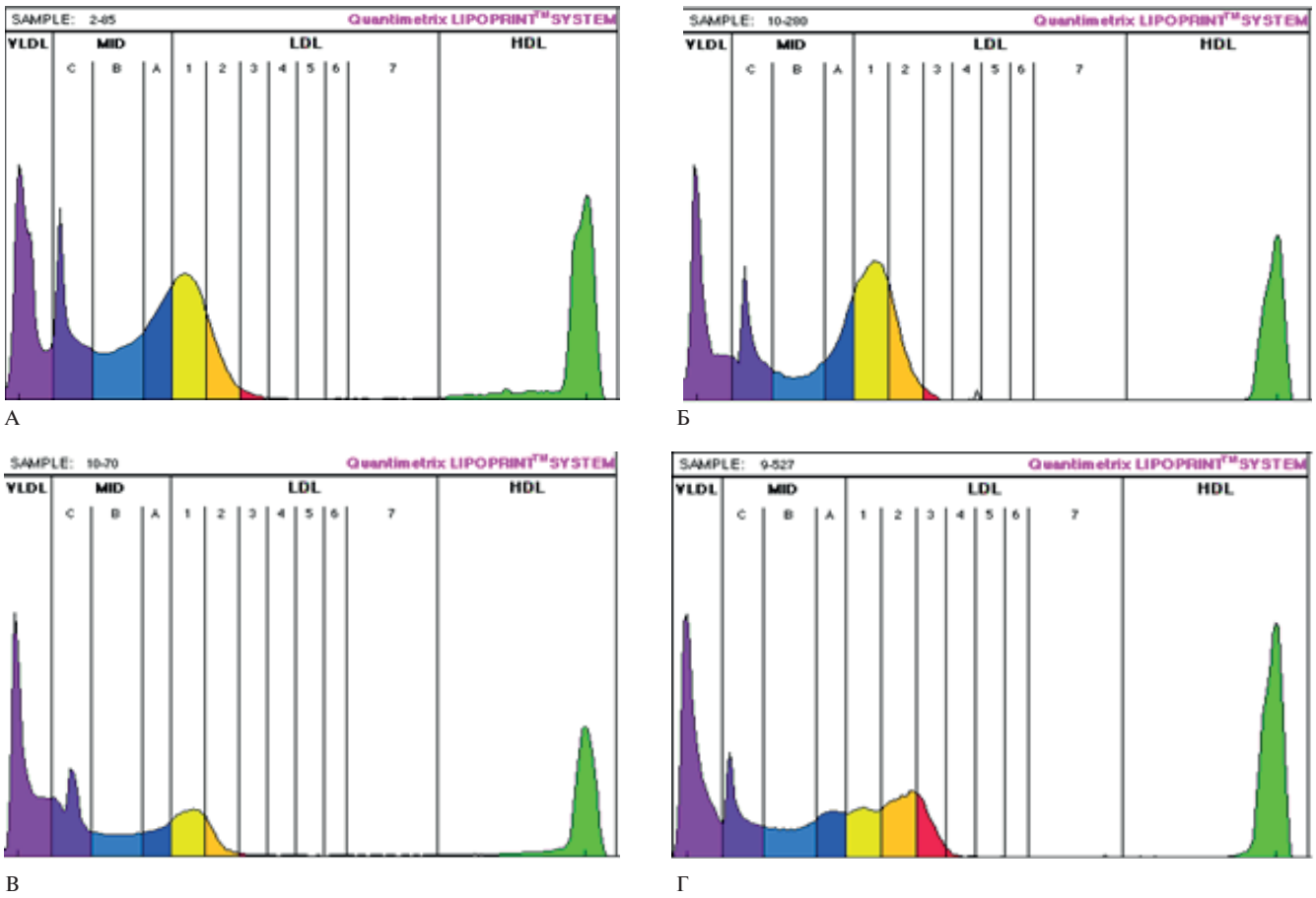
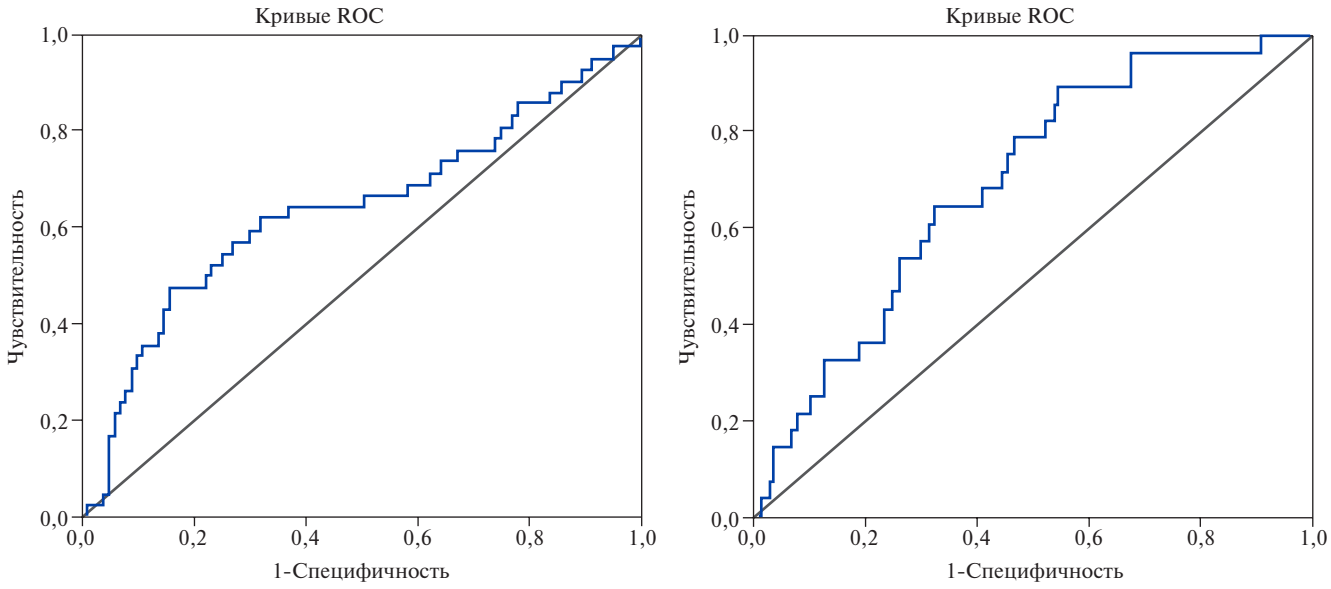


Рис. 1 (А, Б, В, Г). Липидограммы (субфракционный спектр липопротеидов) и расчет коэффициента.

отношение шансов (ОШ) =2,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-3,8, p=0,006); при этом чувствительность коэффициента К >1,7 в определении риска коронарного атеросклероза составила 55,1%, а специфичность — 65,5%) [32, 33].

На рисунке 1 приведен ряд примеров расчета коэффициента К и соответствия оценки атерогенности апоВ-содержащих липопротеидов данным КАГ: А — Женщина (66 лет) с нормолипидемией (общий ХС (ОХС) =4,5, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) =0,6, ХС ЛНП =3,0, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) =0,8, ТГ =1,4 ммоль/л). Доля мелких плотных частиц ЛНП низкая — 0,2%. Коэффициент К =1,3 (низкий): (19,9+9,3+0,2+0+0+0+0%)/23,5%, что соответствует отсутствию атеросклеротических поражений (по данным КАГ GS=0). Б — Женщина (61 год) с гиперхолестеринемией (ОХС =5,7, ХС ЛОНП =0,7, ХС ЛНП =4,0, ХС ЛВП =1,1, ТГ =1,5 ммоль/л). Доля мелких плотных ЛНП низкая =0,5%. Коэффициент К =1,6 (низкий): (20,4+5,6+0,5+0+0+0+0%)/16,6%, что, несмотря на гиперхолестеринемию, соответствует отсутствию атеросклеротических поражений (по данным КАГ GS =0). В — Мужчина (52 года) с гипертриглицеридемией (ОХС =3,4, ХС ЛОНП =1,5, ХС ЛНП =1,0, ХС ЛВП =0,9, ТГ =3,3 ммоль/л). Несмотря на повышенный уровень ТГ, мелкие плотные ЛНП в спектре отсутствуют, однако коэффициент К =3,1 (высокий), что соответствует наличию выраженного коронарного атеросклероза (по данным КАГ GS =68). Г — Мужчина (75 лет) с нормолипидемией (ОХС =4,9, ХС ЛОНП =0,8, ХС ЛНП =2,9, ХС ЛВП =1,3, ТГ =1,7 ммоль/л). Несмотря на нормолипидемию, доля мелких плотных ЛНП высокая =5,7%. Коэффициент К =4,8 (высокий): (24+10,7+5,5+0,2+0,0+0+0%)/8,5%, что соответствует наличию умеренно выраженного коронарного атеросклероза (по данным КАГ GS =7).

Наряду с совершенствованием методов анализа спектра липопротеидов плазмы крови разделение на антиатерогенную нормолипидемию и атерогенную гиперлипопротеидемию претерпевает изменения. Так, с помощью анализа субфракционного профиля липопротеидов низких плотностей удается идентифицировать необычные формы дислипидемии, в частности, неатерогенную гипербеталипопротеидемию и атерогенную нормолипидемию [34]. Очевидно, что обнаружение сдвигов спектра в сторону накопления мелких плотных частиц у лиц с нормолипидемией может служить маркером раннего атеро-



А. AUC=0,72 (CI 95% 0,67-0,77) p<0,001

Б. AUC=0,66 (0,57-0,74); p=0,008

Рис. 2 (А, Б). ROC-кривые показателей адипонектин/эндотелин (**А**) и лептин/инсулин (**Б**).

склероза. Эти данные служат веским показанием к переоценке атерогенности профиля липопротеидов плазмы крови и, соответственно, уровня кардиоваскулярного риска в зависимости от фенотипа субфракционного спектра. Следует также отметить, что электрофоретический метод оценки субфракционного распределения липопротеидов был одобрен FDA (США) для использования в клинико-диагностических лабораториях.

Нарушение сигнальной регуляции, инициирующей атерогенез, помимо дисфункции эндотелия, охватывает энергетический метаболизм. Адипоцитокины, биоактивные медиаторы, включая лептин, резистин, адипонектин, висфатин, продуцируются жировой тканью и обеспечивают функционирование не только эндокринной системы; им принадлежит ключевая роль в регуляции чувствительности тканей к действию инсулина, а также процессов воспаления и формирования иммунного ответа [35, 36]. Лептин, адипонектин, инсулин, эндотелин контролируют энергетический метаболизм, оказывая влияние на процессы липолиза и липогенеза; регулируют сосудистый тонус [37]. Цель исследования в рамках настоящего фрагмента состояла в разработке диагностических тестов с участием показателей энергетического обмена (адипонектин, лептин, инсулин) и эндотелиальной функции (эндотелин 1-21 и метаболиты оксида азота, NOx), как регуляторов процессов, нарушение которых связано с атерогенезом, которые позволили бы дискриминировать атеросклеротические поражения коронарных артерий на ранних стадиях. В статистический анализ были включены 457 пациентов (330 мужчин и 127 женщин), средний возраст 61,2±9,4 лет. Анализ проводили раздельно для пациентов мужского и женского пола.

Методом корреляционного анализа были определены ассоциации между различными биохимическими маркерами и степенью поражения коронарных артерий, характеризуемой величиной GS. У мужчин выявлены значимые корреляции между уровнем эндотелина и степенью поражения коронарных артерий (r=0,13; p<0,05), а также между комбинированными маркерами адипонектин/эндотелин (r=-0,16; p<0,05), эндотелин/NOx (r=0,11; p<0,05), адипонектин/эндотелин/NOx (r=-0,15; p<0,05) [38, 39].

На основании потенциального вклада указанных маркеров в метаболические сигнальные пути и их взаимосвязи между собой были сформированы диагностические комплексы, представленные отношениями адипонектин/эндотелин и лептин/инсулин. Оказалось, что из всех проанализированных маркеров и их комбинаций только комбинированный маркер адипонектин/эндотелин способен служить новым диагностическим тестом хорошего качества для выявления пациентов мужского пола без атеросклеротических поражений, но с клинической картиной, характерной для КБС, и начальной степенью коронарного атеросклероза. У женщин выявлена корреляция только между комбинированным показателем эндотелин/NOx и степенью поражения коронарных артерий (r=0,18; p<0,05).

Результаты ROC-анализа тестов адипонектин/эндотелин и лептин/инсулин представлены на рисунке 2. У мужчин с наличием поражения коронарных артерий (GS >0) ассоциировано сниженное отношение адипонектин/эндотелин <7,0 (p=0,02).

Чувствительность теста составила 62,7%, специфичность 70,0% (панель А). У женщин с наличием коронарного атеросклероза (GS >0) ассоциировано сниженное отношение лептин/инсулин <3,5 (p=0,013) с чувствительностью 69,5% и специфичностью 64,5% [38, 39]. Обнаруженные гендерные различия в указанных ассоциациях вносят вклад в понимание механизмов атерогенеза у мужчин и женщин [38, 39].

Одним из актуальных путей поиска биомаркеров представляется анализ комплексов, или комбинаций показателей, сочетающих клинико-инструментальные (визуальные) характеристики, социально-демографические показатели, генетические вариации, параметры важнейших метаболических процессов [5, 8, 40, 41]. В наших исследованиях для оценки вероятности обнаружения коронарного атеросклероза и его выраженности применяли логистическую регрессию с определением отношения шансов в однофакторных и многофакторных моделях. Следует отметить, что построение и анализ различных моделей риска заболевания позволяет понять, каким образом совокупность нарушений в виде отклонений в измеряемых показателях, детерминирует вероятность наличия атеросклероза и его выраженность, и предложить маркеры для оценки риска [9]. Предварительный анализ моделей с включением в качестве независимых переменных широкого спектра показателей ряда метаболических систем, параметров структуры артериальной стенки (визуальных) и их сочетаний позволил отобрать наиболее значимые переменные, которые и были включены в логистический регрессионный анализ. Для оценки риска наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий были предложены два комплексных маркера, которые помимо мужского пола включали сочетание стеноза сонных артерий >45%, сниженного уровня адипонектина <8,0 мкг/мл (для GS >0), и повышенной толщиной интима-медиа (ТИМ) >0,9 мм, высокого уровня вчСРБ ⩾3,0 мг/л и сниженного уровня адипонектина <8,0 мкг/мл (для GS ⩾35) [40].

При включении в состав комплексных маркеров коэффициента K >1,7, отражающего повышенное содержание апо B-содержащих липопротеидов, оказалось, что сочетание мужского пола со всей совокупностью отклонений в показателях, вошедших в комплексный маркер, сопряжено с 6-кратным повышением риска наличия коронарного атеросклероза (GS >0): ОШ =6,0, 95% ДИ 2,0-18,3; p <0,001. Чувствительность этого комплексного маркера равна 87%, специфичность 45%, положительная прогностическая ценность составляет 93%. Аналогично, добавление коэффициента K >1,7 к комплексу показателей, позволяющему оценить риск выраженного атеросклероза коронарных артерий (GS ⩾35), маркер свидетельствует о 4-кратном повышении такого риска: ОШ =4,4, 95% ДИ 1,4-10,5; p=0,007). Тест высокоспецифичен (85%), т.е. позволяет отделить лиц, у которых риск атеросклероза относительно невелик, однако обладает довольно низкой чувствительностью (37%); его положительная прогностическая ценность достигает 70%.

Предложенные комплексные маркеры обладают удовлетворительными аналитическими характеристиками, однако позволяют выявлять либо лиц без атеросклеротического поражения коронарных артерий, либо пациентов с уже выраженным коронарным атеросклерозом.

Чтобы сформировать маркер для оценки риска субклинического поражения, был проведен анализ сочетаний биохимических показателей с данными клинико-инструментального обследования; на основании полученных данных был предложен новый показатель, названный интегрированным биомаркером (i-BIO). Каждому параметру, вошедшему в i-BIO, были присвоены баллы и построена шкала, с по-мощью которой оценивали вклад различных сочетаний. Баллы присваиваются от минимального (отсутствие изменений) в порядке возрастания до максимального (наличие выраженных изменений). Для каждого человека рассчитывается сумма баллов, которая и представляет собой индивидуальное значение i-BIO.

В состав i-BIO вошли мужской пол, визуальные маркеры, включая данные дуплексного сканирования сонных артерий: ТИМ, наличие и количество атеросклеротических бляшек, степень стеноза, а также показатели липидного профиля (уровень ТГ), параметры воспаления (вчСРБ), содержание в крови глюкозы, концентрация маркера метаболизма висцеральной жировой ткани адипонектина, уровень фибриногена. Формирование балльной шкалы подробно описано в работе [42].

Анализ ROC-кривых для оценки наличия коронарного атеросклероза (GS >0) показал, что при значении интегрированного биомаркера i-BIO 0-4 баллов 83,8% пациентов не имеют коронарного атеросклероза или имеют субклинический атеросклероз (GS =0-34); при этом почти у половины (48,7%) коронарные артерии интактны (GS =0). При i-BIO =5-8 баллов у 83,3% пациентов обнаруживается коронарный атеросклероз (GS >0) любой степени тяжести, а при величине i-BIO =9-17 атеросклероз выявлен в 95% случаев и только 5% не имели поражений (ложноположительный тест). Анализ показал, что по сравнению с пациентами, имеющими i-BIO ⩽4 баллов, риск детекции коронарного атеросклероза любой степени тяжести (GS >0) при i-BIO >4 баллов выше в 7,3 раза, при i-BIO=5-8 баллов выше в 5,1 раза, а при i-BIO ⩾9 баллов — в 18 раз [41]. Риск выраженного поражения коронарных артерий (GS >35) при i-BIO ⩾9 баллов в 3,1 раза выше, чем у пациентов с i-BIO <9 баллов, а при i-BIO =5-8 баллов в 4,4 раза выше, чем у пациентов с i-BIO ⩽4 баллов.

Стоит отметить, что поскольку интегрированный биомаркер рассчитывается на основании определения вполне доступных для применения в практическом здравоохранении показателей, его использование позволяет стратифицировать пациентов в зависимости от наличия и степени атеросклеротического поражения коронарных артерий, дифференцируя пациентов на группы низкого (отсутствие клинических проявлений), умеренного (субклинический атеросклероз) и высокого (выраженный атеросклероз) риска развития ССЗ и их осложнений.

Таким образом, изучение различных сочетаний клинико-демографических, визуальных и биохимических/метаболических показателей, доступных практическому здравоохранению, а также формирование интегрированных биомаркеров и оценка их предиктивной способности, позволили предложить мультимаркерные диагностические панели для неинвазивной (малоинвазивной) персонализированной детекции коронарного атеросклероза и его тяжести.

Очевидно, что любой новый маркер требует верификации (валидации) либо в проспективном исследовании, либо в одномоментных исследованиях на независимых когортах. Именно такая работа проводится в настоящее время. Верифицированный интегрированный биомаркер может быть использован для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза в наиболее ранней, доклинической стадии вплоть до ее перехода в стадию выраженных гемодинамически значимых стенозов с поражением одного или нескольких магистральных сосудов, и позволит выбрать адекватную тактику ведения и лечения пациента.

Обсуждая ситуацию с появлением и внедрением новых маркеров, создаваемых на основе последних достижений, стоит отметить, что для полноценной интерпретации подавляющего количества данных требуется проведение биоинформационного анализа. В случае применения новых технологий и/или использования новых маркеров важно критически оценивать их преимущества и недостатки и учитывать возможные ограничения. Например, чувствительность того или иного теста может существенно влиять на характеристики диагностической панели, поэтому могут потребоваться более жесткие клинические и аналитические стандарты к получению биообразцов: условия сбора и хранения, обеспечивающие их надежность при определении традиционных биомаркеров могут оказаться недостаточными для ряда новых аналитов; более чувствительным может оказаться и влияние диеты или приема лекарственных препаратов. Наконец, применимость и ценность новых биомаркеров будет зависеть от их прогностической мощности по сравнению с традиционными факторами риска, воспроизводимости в различных когортах, а также стоимости их интеграции в клиническую практику.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Благодарности. Автор выражает благодарность сотрудникам ФГБУ “НМИЦ ПМ”, обеспечившим выполнение настоящего исследования, на основании которого подготовлен представленный обзор: Гавриловой Н. Е., Озеровой И. Н., Гумановой Н. Г., Климушиной М. В., Яровой Е. Б., а также Перовой Н. В. и Бойцову С. А. за плодотворное обсуждение полученных результатов и помощь в их интерпретации.

Литература

1. Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;1(11):5-10. (In Russ.) Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;1(11):5-10.
2. Maslennikova GYa, Oganov RG. Cardiovascular and other non-communicable disease in the countries of the Northen Dimension partnership in public health and social well-being: prorities and better prevention approaches. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(5):4-10. (In Russ.) Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г. Сердечно-сосудистые и другие неинфекционные заболевания в странах, входящих в партнерство Северное Измерение в области здравоохранения и социального благополучия: выбор приоритетов и лучших методов их профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-4-10.
3. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. JACC. 2017;1(70). doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052.
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society. Atherosclerosis. 2011;217:3-46.
5. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk rrediction. Circulation. 2011;123:551-65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912568.
6. Hoefer IE, Steffens S, Ala-Korpela M, et al. On behalf of the ESC Working Group Atherosclerosis and Vascular Biology Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. Eur Heart J. 2015;36:2635-42. doi:10.1093/eurheartj/ehv236.
7. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. Circulation. 2006;113:2335-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.
8. Koenig W. Integrating biomarkers: the new frontier? Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2010;242:117-23. doi:10.3109/00365513.2010.493427.
9. Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. Ann Epidemiol. 2009;19(10):711-17.
10. Dallmeier D, Koenig W. Strategies for vascular disease prevention: the role of lipids and related markers including apolipoproteins, low-density lipoproteins (LDL)-particle size, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA$_2$) and lipoprotein(a) (Lp(a)). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28(3):281-94. doi:10.1016/j.beem.2014.01.003.
11. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2006;355:2631-9. doi:10.1056/NEJMoa055373.
12. Hoefner DM. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001;69:89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989.
13. Marcovina SM, Crea F, Davignon J, et al. Biochemical and bioimaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools. J Intern Med. 2007;261:214-34. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01734.x
14. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr, D'Agostino RB, Jr, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. Stat Med. 2008;27:157-72. doi:10.1002/sim.2929.

15. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. JAMA. 2009;302:49-57. doi:10.1001/jama.2009.943.
16. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. Circulation. 2010;121:2388-97.
17. Merculov EV, Mironov VM, Samko AN. Coronary angiography, ventriculography, bypass angiography in graphics and diagrams. M.: Media Medika. 2011; 100p. (In Russ.) Меркулов Е. В., Миронов В. М., Самко А. Н. Коронароангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика. 2011; 100 с.
18. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. Am J Cardiol. 1983;51:606.
19. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Selection for the quintative evaluation method of coronary arteries based upon comparative analysis of angiographic scales. Russ J Cardiol. 2014;19(6):24-9. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский кардиологический журнал. 2014;19(6):24-9. doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-24-29
20. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. J Lipid Res. 2002;43(9):1363-79.
21. Carmena R, Duriez P, Fruchart J-C. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. Circulation. 2004;109(Suppl 1):III2-7.
22. Srisawasdi P, Vanavanan S, Rochanawutanon M, et al. Heterogeneous properties of intermediate- and low-density lipoprotein subpopulations. Clin Biochem. 2013;46(15):1509-15. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.06.021.
23. Ragino YuI. Small dense subfractions of low-density lipoproteins and atherogenesis. Rus J Cardiol. 2004;9(4):84-90. (In Russ.) Рагино Ю. И. Мелкие плотные субфракции липопротеинов низкой плотности и атерогенез. Российский кардиологический журнал. 2004;9(4):84-90.
24. Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL. Curr Opin Lipidol. 2014;25(3):221-6. doi:10.1097/MOL.0000000000000067.
25. Afanasieva OI, Utkina EA, Vikhrova EB, et al. The presence of small dense low-density lipoprotein subfractions in human serum induce the accumulation of cholesterol by monicyte-like THP-1 cells. J Atheroscl&Dyslipidemias. 2018;1:39-46. (In Russ.) Афанасьева О. И., Уткина Е. А., Вихрова Е. Б. и др. Наличие мелких плотных липопротеидов низкой плотност в сыворотке крови человека вызывает накопление холестерина моноцтоподобными клетками линии THP-1. Атеросклероз и дислипидемии. 2018;1:38-46.
26. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. Clin Chim Acta. 2012;24(414):215-24. doi:10.1016/j.cca.2012.09.010.
27. Hoefner DM, Hodel SD, O'Brein JF, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. Clin Chem. 2001;47(2):266-74.
28. Utkina EA, Afanasyeva OI, Yezhov MV, et al. Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy. Kardiol Vestnik. 2014;9(1):68-76. (In Russ.) Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В. и др. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. Кардиологический вестник. 2014;9(1):68-76.
29. Ozerova IN, Metelskaya VA, Perova NV, et al. The application of lipoprint-system for analysis of sub-fractional spectrum of lipoproteins of blood serum. Clin Labor Diagn. 2016;61(5):271-5. (In Russ.) Озерова И. Н., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Использование Липопринт-системы для исследования субфракционного спектра липопротеидов сыворотки крови. Клин лабор диагн. 2016;61(5):271-5. doi:10.18821/0869-2084-2016-5-271-275.
30. Ozerova IN, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Relationship of low densities lipoprotein subfractions with triglycerides level in patients with different grade of coronary arteries stenosis. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2014;2:33-7. (In Russ.) Озерова И. Н., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Связь субфракционного спектра липопротеидов низких плотностей с уровнем триглицеридов в крови при разной степени стенозов коронарных артерий. Атеросклероз и дислипидемии. 2014;2:33-7.
31. Ozerova IN, Metelskaya VA, Gavrilova NE. Subfractional profile of apo B-containing lipoproteins in men and women with coronary atherosclerosis treated by statins. Atheroscl and Dyslipidemias. 2018;2:17-24. (In Russ.) Озерова И. Н., Метельская В. А., Гаврилова Н. Е. Субфракционный спектр апоB-содержащих липопротеинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом при терапии статинами. Атеросклероз и Дислипидемии. 2018;2:17-24.
32. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Ozerova IN, et al. Specifics od subfractional spectrum of apolipoprotein B related lipoproteins in carotid or coronary atherosclerosis patients. Russ J Cardiol. 2016;21(10):64-70. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Озерова И. Н. и др. Особенности субфракционного спектра аполипопротеин B-содержащих липопротеидов у больных с каротидным и коронарным атеросклерозом. Российский кардиологический журнал. 2016;21(10):64-70. doi:10.15829/1560-4071-2016-10-64-70.
33. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Ozerova IN, et al. A new way to estimate the atherogenicity of apolipoprotein B-containing lipoproteins. Patent No 2601117; 06.10.2016. Bulletin of the Inventions. 2016;10. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Озерова И. Н. и др. Способ оценки атерогенности аполипопротеин B-содержащих липопротеидов. Патент на изобретение № 2601117 от 06.10.2016. Бюллетень изобретений. 2016;10.
34. Oravec S, Dukat A, Gavornik P, et al. Atherogenic versus non-atherogenic lipoprotein profiles in healthy individuals. Is there a need to change our approach to diagnosing dyslipidemia? Curr Med Chem. 2014;21(25):2892-901. doi:10.2174/0929867321666140303153048. ·
35. Guzik TJ, Magnalat D, Korbuti R. Adipocytokines novel risk link between inflammation and vascular function? J Physiol Pharmacol. 2006;57(4):505-28.
36. Tilg H, Moschen AR. Adipocytikines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol. 2006;6:772-83. doi:10.1038/nri1937.
37. Trujillo ME, Sherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. Endocr Rev. 2006;27:762-78. doi:10.1210/er.2006-0033.
38. Gumanova NG, Klimushina MV, Gavrilova NE, Metelskaya VA. Combined markers of initial stages of coronary atherosclerosis. Biomed Khim. 2017;63(3):272-7. (In Russ.) Гуманова Н. Г., Климушина М. В., Гаврилова Н. Е., Метельская В. А. Комбинированные маркеры начальной стадии атеросклероза коронарных артерий. Биомедицинская химия. 2017;63(3):272-7. doi:10.18097/PBMC20176303272.
39. Gumanova NG, Gavrilova NE, Chernushevich OI, et al. Ratios of leptin to insulin and adiponectin to endothelin are sex-dependently associated with extent of coronary atherosclerosis. Biomarkers. 2017;22(3-4):239-45. doi:10.1080/1354750X.2016.1201539.
40. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Gumanova NG, et al. Combination of visual and metabolic markers in assessment of probability of presence and severity of atherosclerosis of coronary arteries. Kardiologija. 2016;56(7):47-53. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Гуманова Н. Г. и др. Комбинация визуальных и метаболических маркеров в оценке вероятности наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий. Кардиология. 2016;56(7):47-53. doi:10.18565/cardio.2016.7.47-53.
41. Kashtanova EV, Polonskaya YaV, Yakovina IN, et al. Development of a calculator for laboratory diagnosis of the risk of coronary atherosclerosis. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;4:62-8. (In Russ.) Каштанова Е. В., Полонская Я. В., Яковина И. Н. и др. Разработка калькулятора для лабораторной диагностики риска развития коронарного атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;4:62-8.
42. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Yarovaya EA, Boytsov SA. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. Russ J Cardiol. 2017;22(6):132-8. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. А., Бойцов С. А. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2017;22(6):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.

ФОРСИГА®

препарат №1 среди iSGLT2 для пациентов с СД 2 типа по мнению эндокринологов России[2]

ГЛЮКОЗА УХОДИТ,
РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ

Значимое снижение HbA1c[1]

Стабильное снижение массы тела[1*]

Снижение артериального давления[1*]

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА™. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига™ (Forxiga™). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **СОСТАВ. Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 5 мг содержит.** *Активное вещество:* дапаглифлозина пропандиола моногидрат 6,150 мг, в пересчёте на дапаглифлозин 5 мг. *Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат; оболочка таблетки: Опадрай® II жёлтый (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа жёлтый). **Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 10 мг содержит.** *Активное вещество:* дапаглифлозина пропандиола моногидрат 12,30 мг, в пересчёте на дапаглифлозин 10 мг. *Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат; *оболочка таблетки:* Опадрай® II жёлтый (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид , макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа жёлтый). **ОПИСАНИЕ.** *Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг.* Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой жёлтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «1427» на другой стороне. *Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг.* Ромбовидные двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой жёлтого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и «1428» на другой стороне. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** A10BX09. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Дапаглифлозин – мощный (константа ингибирования (Ki) 0,55 нМ), селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) продолжается, несмотря на гипергликемию. Тормозя почечный перенос глюкозы, дапаглифлозин снижает её реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии; добавления к терапии метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) или терминальная стадия почечной недостаточности. Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Пациенты, принимающие «петлевые» диуретики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»), или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания). Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыделительной системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь, независимо от приёма пищи. **Монотерапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки. **Комбинированная терапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига™ с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина (например, с производным сульфонилмочевины) может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина. **Стартовая комбинированная терапия с метформином:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина – 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Краткий обзор профиля безопасности. Общая частота развития нежелательных явлений (краткосрочная терапия) у пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, была сожжей с таковой в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, приведших к отмене терапии, было небольшим и сбалансированным между группами лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к отмене терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг, были повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекции мочевыводящих путей (0,3%), тошнота (0,2%), головокружение (0,2%) и сыпь (0,2%). Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании. В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформином продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была сожжей (< 5%) в группах лечения, включая плацебо. Во всех исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо. В исследованиях дапаглифлозина в качестве добавления к препарату сульфонилмочевины или препарату инсулина отмечена более высокая частота гипогликемии. Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неустановленной частоты (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях.** *Инфекции и инвазии.* **Часто:** вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов, инфекция мочевыводящих путей. **Нечасто:** вульвовагинальный эуд. *Нарушения метаболизма и питания.* **Очень часто:** гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином). **Нечасто:** снижение ОЦК, жажда. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.* **Нечасто:** запор. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.* **Нечасто:** повышенное потоотделение. *Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.* **Часто:** боль в спине. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.* **Часто:** дизурия, полиурия. **Нечасто:** никтурия. *Лабораторные и инструментальные данные.* **Часто:** дислипидемия, повышение значения гематокрита. **Нечасто:** повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, гипотонии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была сожжей с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, принимавших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была немного выше, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была сожжей с частотой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сывороточную концентрацию электролитов и биомаркеров функции почек. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние больного. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** Исследований по изучению влияния дапаглифлозина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг, 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги; по 2 или 4 блистера в картонной пачке с инструкцией по применению или по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги; по 3 или 9 перфорированных блистеров в картонной пачке с инструкцией по применению. Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя защитными прозрачными бесцветными стикерами; на среднюю часть каждого стикера, ограниченную линиями отрыва, нанесен рисунок в виде жёлтой сетки. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°С, в местах, недоступных для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту.

[#] При недостаточной компенсации гликемии (HbA1c>7,5%) на монотерапии (метформин) рекомендовано добавление второго сахароснижающего препарата3

* Препарат Форсига не показан для лечения ожирения и артериальной гипертензии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками клинических исследований.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ССЫЛКИ:
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014;
2. Номинации и победители премии Russia Pharma Awards [Электронный ресурс] http://awards.doktornarabote.ru/2017/#rec3648213781.doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 8-й выпуск, Москва, 2017

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз: Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru
FOR-RU-4294. Дата одобрения: 20/07/2018. Дата истечения: 19/07/2020.

AstraZeneca

АФЕРЕЗ ЛИПОПРОТЕИДОВ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Julius U., Tselmin S., Bornstein S. R.

Первые попытки лечения семейной гомозиготной гиперхолестеринемии (ГХ) плазмаферезом предпринимались в 60-70-е годы. Впоследствии, с появлением более специфичного метода — афереза липопротеинов (АЛ), отпала необходимость в замещении плазмы чужеродным белком. Была продемонстрирована решающая роль АЛ в продлении жизни этих больных, в то время как медикаментозная терапия показала в этих случаях значительно меньшую эффективность по сравнению с результатами её применения для лечения больных с другими типами ГХ. Тяжелые формы ГХ были признаны показаниями к применению АЛ у больных с сердечно-сосудистыми осложнениями. Повышенный уровень липопротеина(а) (Лп(а)) является международно признанным независимым атерогенным фактором риска. В связи с этим, экстракорпоральная терапия всё чаще проводится больным с повышенным Лп(а), страдающим такими тяжёлыми сердечно-сосудистыми осложнениями, как инфаркт миокарда или инсульт. В обзоре также обсуждается роль производимых в России колонок Лп(а) Липокак® (ЗАО НПФ "ПОКАРД", Россия) для специфического снижения липопротеина(а) в общем спектре методов АЛ. Ещё одним методом лечения станет в будущем антисмысловой олигонуклеотид для подавления синтеза аполипопротеина(а).

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):74–78
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-74-78

Ключевые слова: аферез липопротеидов, холестерин ЛНП, ЛНП аферез, липопротеид(а), антисмысловой олигонуклеотид для подавления синтеза апобелка(а).

Конфликт интересов: Julius U. получает гонорары от фирм Aegerion, Amgen, Chiesi, Sanofi, Kaneka, Diamed, Fresenius Medical Care, MSD, Tselmin S. получает гонорары от фирм Amgen, Sanofi, Fresenius Medical Care, Bornstein S. R. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Клиника им. Карла Густава Каруса при Техническом Университете, Дрезден, Германия.

Julius U. — профессор, д.м.н., зав. Центром Афереза Липопротеинов, ORCID: 0000-0002-1584-5693, Tselmin S.* — к.м.н. врач-интернист/н.с., ORCID: 0000-0001-8222-513X, Bornstein S. R. — профессор, д.м.н., директор медицинской клиники и поликлиники III, ORCID: 0000-0002-5211-2536.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Sergey.Tselmin@uniklinikum-dresden.de

LA — lipoprotein apheresis, HCH — hypercholesterolemia, Lp(a) — Lipoprotein(a), CVD — cardiovascular diseases, LDL — low-density lipoproteins, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, LDL-C — LDL cholesterol, TG — triglycerides, CVE — cardiovascular events.

Рукопись получена 08.06.2018
Рецензия получена 22.06.2018
Принята к публикации 04.07.2018

LIPOPROTEIN APHERESIS: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

Julius U., Tselmin S., Bornstein S. R.

First attempts to treat patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HCH) were performed in the 60s and 70s using a total plasma exchange. Later on, more selective lipoprotein apheresis (LA) methods have been developed — the replacement with foreign proteins was no longer necessary. It could be demonstrated that LA is life-saving in these patients, lipid-lowering drugs were shown to be much less effective than in other HCH patients. A severe HCH became an accepted indication for LA when cardiovascular events appeared. An elevation of Lipoprotein(a) (Lp(a)) is an internationally accepted independent atherogenic risk factor. Thus, an increasing number of patients with high Lp(a) concentrations suffering from life-threatening cardiovascular events like myocardial infarction or stroke started to be treated extracorporeally. Russian specific POCARD LLC "Lp(a) Lipopak®" columns are produced, their position within the LA methods is discussed. In the future, an antisense oligonucleotide against apolipoprotein(a) will represent another therapeutic option.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):74–78
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-74-78

Key words: lipoprotein apheresis, LDL-cholesterol, LDL apheresis, lipoprotein(a), antisense oligonucleotide against apolipoprotein(a).

Conflicts of Interest: Julius U. gets fee from Aegerion, Amgen, Chiesi, Sanofi, Kaneka, Diamed, Fresenius Medical Care, MSD, Tselmin S. gets fee from Amgen, Sanofi, Fresenius Medical Care, Bornstein S. R. has nothing to declare.

Gustav Carus Clinic at Technishe Universitaet, Dresden, Germany.

Julius U. ORCID: 0000-0002-1584-5693, Tselmin S. ORCID: 0000-0001-8222-513X, Bornstein S. R. ORCID: 0000-0002-5211-2536.

Introduction

In a previous publication the first author described the history of research in atherosclerosis, of the introduction of lipid-lowering drugs and of lipoprotein apheresis (LA) into medical practice [1]. This current review focuses on recent tendencies and is based on the rich experience of all authors with LA at the Dresden Center for Lipoprotein Apheresis, where at present more than 130 patients are treated. We are the only center worldwide where 6 different LA methods are used. We published data showing the effectiveness of these methods and differences between them [2, 3].

Lipid disorders as atherogenic risk factors

Lipid disorders are often seen in a population and represent severe risk factor to develop atherosclerotic lesions [4]. The latter can lead to cardiovascular diseases (CVD) like myocardial infarction, peripheral arterial occlusive disease, occlusion of the carotids, stroke, atherosclerotic plaques at the aorta, stenosis of the aortic valve.

Both genetic and life-style factors underlie these lipid disorders. When genetic factors dominate several family members are affected. Two lipoproteins play a major role: low-density lipoproteins (LDL) and Lipoprotein(a) (Lp(a)).

Familial hypercholesterolemia (HCH) is caused by mutations of the LDL receptor gene (more than 1700 mutations are known), of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene, and of the apolipoprotein B gene.

Patients with a homozygous familial HCH — both alleles of the LDL receptor gene have mutations — are characterized by especially severe and early (beginning in the childhood) atherosclerotic lesions [5]. Their life expectancy is rather limited — usually these patients die at the age of less than 20 years when not effectively treated. Among patients suffering from a myocardial infarction a heterozygous familial HCH is an important atherogenic risk factor. A combined hyperlipidemia exhibiting both an elevation of LDL cholesterol (LDL-C) and of triglycerides (TG) is also inducing CVD [6].

Lp(a) had been detected in the early 60ies. Several epidemiological studies showed its significance as an independent atherogenic risk factor [7-9]. This fact has been proven in studies using the Mendelian randomization approach and in studies looking into mutations of the Lp(a) gene [10].

LA yesterday

In the 60ies, the urgent need to effectively treat patients with homozygous familial HCH was recognized and a total plasma exchange was started in France and Great Britain [11, 12].

In these years, no drugs were available to reduce the extremely elevated LDL-C concentrations, and patients usually died at an early age. In the 70ies and the 80ies different lipoprotein apheresis methods were developed in Japan, in Russia and in the Federal Republic of Germany [1]. Usually, an LA therapy was started within secondary prevention. But in children suffering from homozygous familial HCH the extracorporeal treatment should be started early before atherosclerosis develops.

The first author of this minireview got his first experience with Russian and Japanese LA methods at the Apheresis Unit of the USSR Cardiology Research Center of the Academy of Medical Sciences in Moscow in 1987 (Head: Prof. V. V. Kukharchuk). In these years, the number of patients treated extracorporeally was everywhere rather low. The majority of them suffered from homozygous familial HCH or from severe HCH associated with life-threatening CVD.

At the Lipidological Center in Dresden we treated whole families whose members were affected from familial HCH. We saw several of them dying. That is why scientists at the Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine at the Medical Academy Dresden produced LA columns which were never used due to the fact that no plasma filters were available (they would have to be imported from Western countries). Thus, in Dresden we started to treat patients with LA only in 1990 after the German reunification.

Statins became available on a large scale in the 90ies [1]. They were effective with respect to lowering LDL-C levels, to decreasing cardiovascular morbidity and mortality. But in spite of taking a statin, some patients develop cardiovascular events (CVE) for several reasons: 1. target values were not reached, especially with statins of lower potency or when a severe mutation of the LDL-receptor gene was present, 2. statins were not well tolerated by some patients, 3. other risk factors like a diabetes mellitus or a chronic renal insufficiency played a role. For these patients an LA was a therapeutic option. And in the late 90ies, a study in patients with heterozygous familial HCH showed the efficiency of the extracorporeal therapy with respect to CVE rates when comparing with a statin therapy alone [13]. Case reports from several groups confirmed this effect [14, 15].

After 2000, Lp(a) was more and more recognized as an independent atherogenic risk factor [16]. Lipidologists, cardiologists and angiologists measured this parameter especially in patients who had multiple CVE though their LDL-C concentrations were not very high. In Germany, the Joint Federal Committee accepted an isolated elevation of Lp(a) as an indication for LA in 2008. In 2009, a retrospective study was published showing the high effectiveness of an LA treatment on CVE rates in these patients [17]. These findings could be confirmed in a prospective study in 2013 and 2016 [18, 19]. We had shown that the reduction of CVE when comparing the situation during LA therapy with that before the start of an LA therapy was much higher in patients exhibiting an elevation of Lp(a) and not only a HCH [20, 21].

Since the early 90ies, in Moscow the specific POCARD's "Lp(a) Lipopak" columns have been produced which exclusively decrease Lp(a) and not LDL-C (as all other LA methods do) [22]. In a study, published in 2013, with coronary angiography before the start of this specific Lp(a) apheresis and after 18 months, a positive effect of the extracorporeal therapy on coronary atherosclerosis could be shown [23].

LA today

LA is performed in several countries, but the differences in numbers of patients are striking. Of course, LA is an expensive and laborious therapy but the benefit for the patients is immense. Economic reasons do not fully explain the differences between countries. Even in some rather rich countries LA is hardly being used. A major problem is the attitude of the medical community to LA — LA is often not known among cardiologists and nephrologists. Some critics say that the medical care which is offered to patients on LA sessions (including a psychological support by the medical staff, regular visits by a physician who cares for all risk factors in a given patient) is more important for the fate of the patients than the extracorporeal procedure itself.

Even in Germany, where a homozygous familial HCH, a severe HCH and an isolated elevation of Lp(a) are

Table 1

Official indications for LA in Germany [2]

• 1. homozygous familial HCH,
• 2. severe hypercholesterolemia, if the maximal documented diet and drug therapy for more than one year failed to lower LDL-C sufficiently,
• 3. elevation of Lp(a)) levels ⩾600mg/L (⩾120nmol/L) and (clinically or by imaging technique) documented progressive cardiovascular diseases.

officially reimbursed by the health insurance companies (Table 1), only a small percentage of patients with an indication for LA therapy is in fact treated with LA.

Usually, an LA is performed when CVE had occurred. The only exception to this rule is young patients with a homozygous familial HCH who should be treated already in the childhood. In these patients, statins are much less effective than in other patients. Even PCSK9 inhibitors show a rather low effectiveness (LDL-C is reduced by about 30% provided the LDL receptor function is still present; when no LDL receptor function has been left PCSK9 inhibitors are totally ineffective). Usually LA sessions do not guarantee reaching the LDL-C target level (below 2,6 mmol/l or even below 1,8 mmol/l), thus in individual cases more than one session per week are required. An additional possibility to essentially lower the LDL-C concentration would be to prescribe the microsomal transport protein inhibitor lomitapide for these patients [5]. It had been reported that in some patients this drug allowed to stop the LA therapy [24]. Though adverse effects like a steatosis hepatis and gastrointestinal complaints are a major concern [25].

According to the officially published data, in Germany about 100 patients with homozygous HCH have been treated with LA in 2016 [26].

Recently, the indication for an LA in patients with severe HCH (heterozygous familial HCH or polygenetic HCH) has been seen more restrictively. The number of patients reaching LDL-C target values (<1,8 mmol/l in high-risk patients) has increased for 3 reasons: 1. more potent statins (atorvastatin, rosuvastatin) are used more often, 2. ezetimibe is administered in an increasing number of patients in addition to a statin, 3. since 2015 PCSK9 inhibitors are injected more often, especially in patients with a statin-intolerance. Thus, an LA treatment in patients with severe HCH should be started when the CVD are critical or have progressed and the target value for LDL-C could not be reached (e.g. when all lipid-lowering drugs are not tolerated). At least in Germany, the apheresis committees of the Associations of Statutory Health Care Physicians (which should confirm the applications for a given patient to start LA therapy) usually demand that PCSK9 inhibitors should be given before beginning an extracorporeal therapy. In patients on LA therapy, additional injections of a PCSK9 inhibitor may be performed when the pre-LA session LDL-C levels remain high and new CVE occurred.

In Germany, the number of patients being treated with LA with the diagnosis "severe HCH" amounted to 1700 in 2016 [26]. At the Dresden Center for Extracorporeal Treatment, no new patient started an LA with this diagnosis in 2017.

On the other hand, the number of patients beginning an extracorporeal therapy with the indication "isolated elevation of Lp(a)" steadily increased during the last years and according to the official German data was equal to 1468 patients in 2016 [26]. In our own experience, some patients exhibit both an elevation of LDL-C (though taking lipid-lowering drugs when tolerated) and of Lp(a) — these patients are not reported separately in the official documents.

It has to be stressed that at present no drug therapy to reduce Lp(a) levels is available. Nicotinic acid had been withdrawn from the market due to inefficiency with respect to outcome data [27].

Patients who got the permission for LA with the indication "isolated elevation of Lp(a) are typically characterized by one or several of the following situations: 1. CVE occurred at a rather young age (before 50 years), 2. patients needed multiple interventions, e.g. at the coronary or leg arteries, 3. several vascular territories are affected (carotids, coronary and leg arteries, aorta), 4. patients have a positive family history with CVE in first-degree relatives before the age of 60 years. In a few patients new CVE were seen, even when patients came regularly to the LA center. We treated these patients successfully with two sessions per week.

A single-blinded randomized controlled trial was conducted in 20 patients with refractory angina and raised Lp(a) >50 mg/dl, with 3 months of blinded weekly LA or sham, followed by crossover after a 4 weeks interval between the extracorporeal procedures [28]. The true LA sessions increased myocardial perfusion, improvements with apheresis compared with sham also occurred in atherosclerotic burden as assessed by total carotid wall volume (assessed by MRT), exercise capacity by the 6 min walk test, 4 of 5 domains of the Seattle angina questionnaire and quality of life physical component summary by the short form 36 survey (SF-36).

The specific POCARD's "Lp(a) Lipopak" columns should be preferably used in patients whose LDL-C is rather low on the background of an effective lipid-lowering drug therapy. More outcome data with these columns are needed.

LA tomorrow

There is no doubt that a total plasma exchange should not be applied any longer in the long run to treat patients with lipid disorders, but it may be performed in patients with a chylomicronemia syndrome who suffer from an acute pancreatitis — only one to two sessions are needed.

Due to the extremely high atherosclerotic risk and the reduced or absent efficiency of lipid-lowering drugs,

patients with a homozygous familial HCH will survive only with the help of an LA therapy. This indication is internationally accepted [29].

There will be a competition between LA and new lipid-lowering drugs, like PCSK9 inhibitors, therapeutic RNA interference (RNAi) inhibitor of PCSK9 [30]. It has to be taken into consideration that LA exerts also pleiotropic effects which most probably have an additional positive effect on the patients [2]. Most of these pleiotropic effects have not been observed with modern drugs. Prospective studies comparing outcome data for LA and modern drugs should be planned. But there will always remain some patients with a severe HCH in whom drugs are not tolerated or who cannot reach LDL-C target levels. Of course, an LA will always be the last therapeutic step, it should be performed in addition to lipid-lowering drugs when tolerated.

For patients with extremely high Lp(a) concentrations, it has still to be demonstrated whether the current strategy to maximally lower LDL-C will be optimal with respect to CVE or whether the additional reduction of Lp(a) is necessary. Probably this question will be answered in part when further analyses of the big PCSK9 inhibitor outcome studies will be published (Fourier, Odyssey Outcome).

The role of the specific POCARD's "Lp(a) Lipopak" columns has still to be better defined. Very low LDL-C levels, which could be avoided by using these columns, do not seem to induce adverse effects in the PCSK9 inhibitor studies (Fourier, Odyssey Outcome).

On the horizon, there is a new antisense oligonucleotide against apolipoprotein(a), which can reduce Lp(a) concentrations up to 90% [10, 31]. Phase III studies will soon start. But the authorities will require to have a look at outcome data before it will be officially registered. Surely, the drug will be rather expensive.

In Germany, an LA registry was started [32]. It would be optimal to include all patients who are treated world-wide in such a registry — in order to offer the option to demonstrate the effectiveness of LA on CVE in a big population and to compare different LA methods with respect to outcome data.

Surely, nobody should be afraid of adverse effects of LA — they are no major problem in experienced LA centers [33].

Conclusions

CVD are a major reason for morbidity and mortality. Attention to atherogenic risk factors should be increased. Specialists in lipidology are needed, nephrologists should start LA therapy. At least in developed countries an active therapeutic approach must be exercised including all possibilities of modern medicine with the aim to save costs for cardiovascular interventions — the number needed to treat (NNT) in the Pro(a)Life study was 3.

A regular (optimal: weekly) LA therapy can only be offered to patients who are highly compliant with respect to an optimal life style (no smoking, healthy nutrition, physical activities) and to intake of prescribed drugs. The extracorporeal therapy should be performed life-long. It can be stopped when a malignant tumor was detected, the general condition of the patient has worsened, a patient is no longer able to walk. Contraindications to LA have to be taken into account.

It will be necessary to diagnose a homozygous familial HCH already at a very young age. Relatives of patients who suffered from CVE should be screened for LDL-C and Lp(a) and should be treated appropriately. The relevance of elevated Lp(a) should be recognized to a much greater extent by specialists.

Conflicts of Interest: Julius U. gets fee from Aegerion, Amgen, Chiesi, Sanofi, Kaneka, Diamed, Fresenius Medical Care, MSD, Tselmin S. gets fee from Amgen, Sanofi, Fresenius Medical Care, Bornstein S. R. not declared.

References

1. Julius U. History of lipidology and lipoprotein apheresis. Atheroscler Suppl. 2017;30:1-8. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.034.
2. Julius U. Lipoprotein apheresis in the management of severe hypercholesterolemia and of elevation of lipoprotein(a): current perspectives and patient selection. Med Devices (Auckl). 2016;9:349-60. doi:10.2147/MDER.S98889.
3. Julius U, Fischer S, Schatz U, et al. Why an apheresis center should offer more than one lipoprotein apheresis method. Ther Apher Dial. 2013;17:179-84. doi:10.1111/j.1744-9987.2012.01129.x.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37:2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
5. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur. Heart J. 2014;35:2146-57. doi:10.1093/eurheartj/ehu274.
6. Wiesbauer F, Blessberger H, Aza D, et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (< or =40 years of age). Eur Heart J. 2009;30:1073-9. doi:10.1093/eurheartj/ehp051.
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur. Heart J. 2010;31:2844-53. doi:10.1093/eurheartj/ehq386.
8. Tselmin, S, Muller, G, Gelgaft, E, et al. An elevated lipoprotein(a) plasma level as a cardiovascular risk factor. Atheroscler. Suppl. 2015;18:257-62. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.038.:257-62.
9. Ezhov MV, Afanasieva OI, Il'ina, LN, et al. Association of lipoprotein(a) level with short- and long-term outcomes after CABG: The role of lipoprotein apheresis. Atheroscler Suppl. 2017;30:187-92. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.011.
10. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. J Am Coll Cardiol. 2017;69:692-711. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.042.
11. de Gennes JL, Touraine R, Maunand B, et al. [Homozygous cutaneo-tendinous forms of hypercholesteremic xanthomatosis in an exemplary familial case. Trial of plasmapheresis as heroic treatment]. Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 1967;118:1377-402.
12. Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. Lancet. 1975;1:1208-11.
13. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Am. J. Cardiol. 1998;82:1489-95.S0002914998006924 [pii].
14. Emmrich U, Hohenstein B, Julius U. Actual situation of lipoprotein apheresis in Saxony in 2013. Atheroscler. Suppl. 2015;18:215-25. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.034.:215-25
15. Heigl F, Hettich R, Lotz N, et al. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. Atheroscler Suppl. 2015;18:154-62. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.013.:154-62.
16. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J. 2010;31:2844-53. doi:10.1093/eurheartj/ehq386.

17. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2009;6:229-39. doi:10.1038/ncpcardio1456.
18. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. Circulation. 2013;128:2567-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432.
19. Roeseler E, Julius U, Heigl F, et al. Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Disease: Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36:2019-27.10.1161/ATVBAHA.116.307983.
20. von Dryander M, Fischer S, Passauer J, et al. Differences in the atherogenic risk of patients treated by lipoprotein apheresis according to their lipid pattern. Atheroscler. Suppl. 2013;14:39-44. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.005.
21. Schatz U, Tselmin S, Muller G, et al. Most significant reduction of cardiovascular events in patients undergoing lipoproteinapheresis due to raised Lp(a) levels - A multicenter observational study. Atheroscler Suppl. 2017;30:246-52. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.047.
22. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Safarova MS, et al. Specific Lp(a) apheresis: A tool to prove lipoprotein(a) atherogenicity. Atheroscler Suppl. 2017;30:166-73. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.004.
23. Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. Atheroscler. Suppl. 2013;14:93-9. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.015.
24. D'Erasmo L, Cefalu AB, Noto D, et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. Adv Ther. 2017;34:1200-10. doi:10.1007/s12325-017-0531-x.
25. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Circulation. 2017;136:332-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208.
26. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätsbericht - Ausgabe 2017 - Berichtsjahr 2016. Special edition 2017.website: www.kbv.de
27. Julius U. Niacin as antidyslipidemic drug. Can. J. Physiol Pharmacol. 2015;93:1043-54. doi:10.1139/cjpp-2014-0478.
28. Khan TZ, Hsu LY, Arai AE, et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial. Eur Heart J. 2017;38:1561-69. doi:10.1093/eurheartj/ehx178.
29. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J. Clin. Apher. 2016;31:149-62. doi:10.1002/jca.21470.
30. Strat AL, Ghiciuc CM, Lupusoru CE, Mitu F. New class of drugs: therapeutic RNAi inhibition of PCSK9 as a specific LDL-C lowering therapy. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2016;120:228-32.
31. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. Lancet. 2016;388:2239-53. doi:10.1016/S0140-6736(16)31009-1.
32. Schettler VJ, Neumann CL, Peter C, et al. The German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) - almost 5 years on. Clin Res Cardiol Suppl. 2017;12:44-49. doi:10.1007/s11789-017-0089-9.
33. Dittrich-Riediger J, Schatz U, Hohenstein B, Julius U. Adverse events of lipoprotein apheresis and immunoadsorption at the Apheresis Center at the University Hospital Dresden. Atheroscler. Suppl 2015;18:45-52. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.007.:45-52.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ: МОЖНО ЛИ УЛУЧШИТЬ ПРОГНОЗ НАЗНАЧЕНИЕМ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ?

Кобалава Ж. Д., Киякбаев Г. К.

Несмотря на то, что с сахарным диабетом (СД) 2 типа связан высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, в т.ч. сердечной недостаточности (СН), применение большинства сахароснижающих препаратов (ССП) не только не улучшает прогноз жизни этих пациентов, но может повышать риск развития СН. Ингибиторы SGLT2 (глифлозины), новая группа ССП с уникальным неинсулинзависимым механизмом действия, в ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) выдержали не только обязательный тест на сердечно-сосудистую безопасность, но и продемонстрировали способность существенно снижать риск развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты) и вероятность госпитализации по поводу СН. Выводы РКИ убедительно подтверждены реальной клинической практикой лечения больных с СД 2 типа, проанализированной в крупнейших многоцентровых исследованиях CVD-REAL и CVD-REAL-2. В них впервые назначенные ингибиторы SGLT2 (в Европе в подавляющем большинстве случаев дапаглифлозин) имели достоверные преимущества перед впервые назначенными ССП других классов по отношению рисков госпитализации по поводу СН и смерти от любой причины. Однако, совокупный период применения глифлозинов является непродолжительным, поэтому ответ на вопрос о стабильности их эффектов в более глубокой перспективе ожидается получить по завершении продолжающихся РКИ как у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, так и у больных с СН, в т.ч. не имеющих СД.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):79–91
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-79-91

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые осложнения, сердечная недостаточность, сахароснижающие препараты, ингибиторы SGLT2 (глифлозины).

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика Моисеева В. С., зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Киякбаев Г. К.* — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика Моисеева В. С., ORCID: 0000-0002-8882-6143.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gayratk@rambler.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ГСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности, ДИ — доверительный интервал, ДПП-4 — дипептидил-пептидаза-4, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, SGLT2 — sodium-glucose cotransporter 2.

Рукопись получена 09.07.2018
Рецензия получена 13.07.2018
Принята к публикации 16.07.2018

TYPE 2 DIABETES AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS: IS IT POSSIBLE TO IMPROVE PROGNOSIS BY GLUCOSE LOWERING THERAPY?

Kobalava Zh. D., Kiyakbaev G. K.

Regardless the fact that type 2 diabetes (DM2) is related to higher risk of cardiovascular diseases (CVD) development and complications, incl. heart failure (HF), usage of the most of glucose lowering drugs (GLD) does not only improve life prognosis, but might increase the risk of HF. Inhibitors of SGLT2 (gliflozines), a novel group of GLD with a unique non-insulin dependent mechanism of action, in a range of large randomized trials passed not only the obligatory test on cardiovascular safety, but have demonstrated ability to decrease the risk of combination endpoint development (cardiovascular mortality, non-fatal MI and strokes) and possibility for HF hospitalization. The conclusions of randomized trials are confirmed by real clinical practice of DM2 patients management, analyzed in large multicenter trials CVD-REAL, CVD-REAL-2. In these trials, first time prescribed SGLT2 inhibitors (in Europe, in most cases dapagliflozin) showed significant benefits for other classes of firstly prescribed GLD in a matter of hospitalization risks for HF or all-cause mortality. However, the total period of the gliflozines usage is not that long, so an answer to the question on stability of their effects in broader perspective is expected by the end of ongoing trials in patients with high cardiovascular risk and in HF patients, including those with no DM2.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):79–91
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-79-91

Key words: diabetes type 2, cardiovascular complications, heart failure, glucose lowering therapy, SGLT2 inhibitor (gliflozin).

Conflicts of Interest: nothing to disclose.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Kiyakbaev G. K. ORCID: 0000-0002-8882-6143.

Сахарный диабет (СД) несмотря на успехи в лечении остается основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и общей смертности [1-6]. Как минимум 68% пациентов с СД старше 65 лет умирают от заболеваний сердца, а 16% — от инсультов [7, 8]. Сердечная недостаточность (СН) является особенно распространенным осложнением СД 2 типа, ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом и низкой 5-летней выживаемостью (<25%) [9-12]. Согласно недавно опубликованным данным

международного регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), включившего 45227 пациентов с установленным атеросклерозом или факторами риска его развития, СД в течение 4 лет наблюдения повышал риск госпитализации по поводу СН на 33% (9,4 против 5,9% у больных без СД, p<0,001). Наличие СН у пациентов с СД на момент включения в регистр имело независимую связь с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти (нормализованное отношение рисков (ОР) 2,45, p<0,001) и госпитализации по поводу СН (нормализованное ОР 4,72, p<0,001). Причем такой избыточный риск имел место как у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, так и у лиц с факторами риска его развития, из чего вытекает предположение о том, что в основе ассоциации между СН и СД могут лежать специфические для последнего механизмы, а не только последствия атеросклероза [9].

В рамках Европейского регистра амбулаторных пациентов с СН, получающих современное лечение, у 3440 (36,5%) из которых имелся СД, также показано, что с ним было связано независимое от других факторов повышение кумулятивной годичной общей смертности (нормализованное ОР 1,28, p<0,001), сердечно-сосудистой смертности (нормализованное ОР 1,28, p=0,017) и госпитализации по поводу СН (нормализованное ОР 1,37, p<0,001) [13].

Такое неблагоприятное клинико-прогностическое значение СД определяет актуальность совершенствования не только методов улучшения гликемического контроля, но и снижения риска ССЗ, в т.ч. и СН.

Особенности патогенеза СН при СД

Центральные патогенетические звенья СД-инсулинорезистентность и гипергликемия формируют специфический фенотип миокардиального субстрата для развития СН. В качестве основных промежуточных звеньев этой цепи выделяют липотоксичность и глюкозотоксичность. Развитие липотоксичности связано с нарушением окисления свободных жирных кислот (СЖК) — основного энергетического субстрата в аэробных условиях, сопряженного с нарушением адаптивного в условиях ишемии переключения на менее затратное окисление глюкозы вследствие дефекта ее транспорта внутрь клетки со снижением эффективности внутриклеточной энергетики. Системный избыток СЖК в сочетании клеточной дизрегуляцией липидного обмена при СД способствует накоплению в миокарде и эпикардиальной ткани триглицеридов (миокардиальный стеатоз), недоокисленных метаболитов (диацилглицерин, церамиды), что сопровождается сократительной дисфункцией, гипертрофией миокарда, активацией апоптоза, воспалительных цитокинов, окислительного стресса с усугублением инсулинорезистентности [14-18].

В ряде исследований была установлена прямая связь между накоплением триглицеридов и выраженностью диастолической дисфункции у пациентов с СД 2 типа, вне независимости от их возраста, индекса массы тела, артериального давления (АД), давности СД и уровня глюкозы [19, 20].

С гипергликемией связано избыточное накопление конечных продуктов гликирования, в т.ч. макромолекул, неферментативно модифицированных глюкозой, во внеклеточном матриксе, что изменяет свойства матричного коллагена и отрицательно влияет как на систолическую, так и на диастолическую функцию миокарда [16].

Кроме того, накопление конечных продуктов гликирования приводит к микрососудистому ремоделированию с утолщением мембраны капиллярного основания и образованием микроаневризм. Эти структурные изменения сопровождаются функциональной модификацией в виде эндотелиальной дисфункции, снижением плотности сосудов и повышением их проницаемости [15].

Помимо этих специфических механизмов на вероятность развития и характер течения СН оказывают влияние такие универсальные, но более выраженные при СД избыточная нейрогуморальная активность, симпатовагальный дисбаланс, автономная нейропатия, протромботический потенциал и почечная дисфункция. И, наконец, этот перечень обоснованно дополняют более высокая распространённость при СД и более тяжелое течение ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертонии (АГ) [15, 21-23].

Описанные уникальные механизмы формирования СН при СД представляют особый интерес в связи с пониманием неоднородности патогенеза различных фенотипов СН — со сниженной (СНнФВ) и сохранной фракцией выброса (СНсФВ). Так СНнФВ рассматривается как следствие прямого повреждения миокарда (некроз, апоптоз) в результате ишемии и других факторов, вероятность развития которых и их негативные последствия на фоне СД становятся более выраженными. Представления о патогенезе СНсФВ менее очевидные, но постоянно эволюционируют и все в большей степени смещают парадигму от “болезни диастолической функции” к “системному заболеванию”, характеризующемуся воспалением, микрососудистой и эндотелиальной дисфункцией с неблагоприятными последствиями в отношении многих органов, а не только сердца. И здесь диабетический фенотип формирования СН наиболее полно соответствует данной концепции. Значимость же понимания сути СНсФВ чрезвычайно высока, т.к. до настоящего времени нет доказанных методов ее лечения, улучшающих прогноз жизни пациентов [24].

Таким образом, гипергликемия и инсулинорезистентность обоснованно рассматривались и рассмат-

риваются по настоящее время как важные цели лечения больных с СД и профилактики связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. СН.

Контроль гликемии, риск развития СН и сердечно-сосудистый прогноз

Несмотря на, казалось бы, очевидную связь между СД и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом большинство исследований эффективности различных режимов контроля гликемии оказались безуспешными в аспекте уменьшения риска макрососудистых осложнений и развития СН [25, 26].

Более того, стремление уменьшить уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до 6,5% и ниже в исследовании ACCORD ассоциировалось с достоверным увеличением смертности больных СД с другими факторами риска и/или имеющих признаки атеросклеротического поражения крупных сосудов [27, 28]. Причем такая связь не могла быть объяснена только более высокой частотой тяжёлой гипогликемии, которая оказалась закономерно выше в группе интенсивного контроля гликемии [29, 20]. В исследовании RECORD [30] розиглитазон — агонист PPARγ, уменьшающий инсулинорезистентность без существенного повышения риска развития гипогликемии, не только не улучшил сердечно-сосудистый прогноз пациентов с СД, но увеличил риск развития СН. Так сложилась непростая ситуация, когда несмотря на крайне неблагоприятное влияние СД на сердечно-сосудистый прогноз, в т.ч. на вероятность развития СН, ни одно гипогликемическое средство этот прогноз не улучшало, а некоторые препараты его даже ухудшали. Причины этого феномена до конца не понятны. Обсуждаются помимо гипогликемии, недостаточные длительность лечения и устойчивость гипогликемического действия, увеличение веса, свойственное секретологам и инсулину, а также задержка жидкости, ассоциированная с приемом некоторых сахароснижающих препаратов (ССП) [31, 32].

В связи с этим в 2008г FDA (Администрация США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами), а затем и Европейское медицинское агентство ввели требование обязательной оценки безопасности всех ССП с проверкой нулевой гипотезы об отсутствии увеличения риска сердечно-сосудистых исходов на фоне нового препарата по сравнению с плацебо (*non-inferiority*) [33, 34].

Важность и своевременность такого шага подчеркивают результаты современных исследований по СН, согласно которым те или иные нарушения углеводного обмена имеют место практически в 2/3 случаев, а значит подавляющее большинство пациентов с СН рано или поздно вынуждены будут принимать ССП [35]. В связи с этим соблюдение требований к сердечно-сосудистой безопасности гипогликемической терапии становится еще более значимым.

Первыми в фарватере новых требований оказались исследования эффективности и безопасности селективных ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 (DPP-4, ДПП-4) с низким потенциалом развития гипогликемии и нейтральным влиянием на массу тела. Препараты не увеличивали и не уменьшали риск комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда (ИМ) или ишемического инсульта) у пациентов с СД 2 типа и высоким риском ССЗ, а влияние их на частоту госпитализаций по поводу СН оказалось в целом нейтральным, но все же неоднозначным [36, 37].

Переломный же момент в истории сердечно-сосудистой безопасности ССП наметился в связи с опубликованием результатов исследований эффективности агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и препаратов принципиально нового класса- ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы (натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2).

В настоящее время известны результаты четырех основных плацебо-контролируемых клинических исследований 3 фазы по изучению сердечно-сосудистой безопасности аналогов ГПП-1 и агонистов рецепторов ГПП-1-ликсисенатида [38], лираглутида [39], семаглутида [40] и эксенатида [41].

Одним из важных доводов в пользу переключения внимания на препараты этой группы является то, что они напрямую реализуют инсулинрегулирующую функцию и лишены некоторых системных эффектов, свойственных ингибиторам ДПП-4, гемодинамическая значимость которых остается неопределенной [42].

Во всех четырех исследованиях изучаемые препараты не уступали по безопасности плацебо, при этом лираглутид (у пациентов с СД 2 и ССЗ или факторами риска ССЗ) и семаглутид (у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском) соответственно даже имели статистически значимое преимущество перед плацебо по влиянию на первичную комбинированную точку (сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и инсульт).

Недавно опубликованные результаты сетевого мета-анализа [43], включившего 236 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 176310 пациентов с СД 2 типа, показали, что лечение агонистами ГПП-1 было связано с достоверным снижением риска смерти от любых причин на 12% (ОР 0,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,81-0,94) по сравнению с контрольной группой (плацебо, отсутствие лечения) и на 14 % (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77-0,96) по сравнению с эффектами лечения ингибиторами ДПП-4. При этом ингибиторы ДПП-4 не имели никаких преимуществ перед контрольной группой. В то же время лечение агонистами ГЛП-1 ассоциировалось с более высоким риском развития

Таблица 1

Мета-анализ исследований дапаглифлозина по сердечно-сосудистой безопасности

Мета-анализ DAPA*					Преимущество DAPA ← • → Контроль	DAPA ОР по сравнению с контролем (95% ДИ)
n/N	DAPA	Частота события/ 100 п-л	Контроль	Частота события/ 100 п-л		
MACE плюс НС	95/5699	1,46	81/3240	2,15		0,79 (0,58, 1,1)
MACE	72/5418	1,15	62/3101	1,69		0,77 (0,54, 1,1)
Смерть от СС причины	20/3825	0,37	18/2200	0,59		0,70 (0,36, 1,36)
ИМ	30/5244	0,48	33/3014	0,91		0,57 (0,34, 0,95)
Инсульт	25/4227	0,45	18/2412	0,57		1,00 (0,54, 1,86)
Госпитализация по поводу СН	10/2576	0,15	16/1780	0,41		0,36 (0,16, 0,84)

0,10 1,00 2,00

Примечание: * — DAPA — дапаглифлозин. Адаптировано из [58].

Сокращения: MACE — major adverse cardiovascular events (крупные тяжелые сердечно-сосудистые события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт), НС — нестабильная стенокардия, СН — сердечная недостаточность.

побочных эффектов, приводящих к выходу из исследования, чем в группе ингибиторов ДПП-4 (ОР 1,93; 95% ДИ 1,59-2,35).

Гораздо более однородными выглядят результаты исследований ингибиторов SGLT2 (глифлозинов) — ССП, гипогликемический эффект которых обусловлен уменьшением реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимального почечного канальца с развитием постоянной глюкозурии и умеренного осмотического диуреза. Механизм сахароснижающего действия препаратов этой группы, в отличие от других гипогликемических средств, является инсулиннезависимым, реализуется вне зависимости от функции бета-клеток, выраженности инсулинорезистентности и длительности СД. Для ингибиторов SGLT2 характерны влияние на базальный и постпрандиальный уровни гликемии, низкий риск гипогликемии, длительный период действия, зависимость от сохранности почечной функции, ассоциация со снижением массы тела и АД [44, 45]. Сахароснижающий эффект глифлозинов ослабевает по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [46-48].

Ингибиторы SGLT2 и перспективы лечения больных с хронической СН

В настоящее время в РФ зарегистрировано три препарата этой группы — дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин, сходные по строению молекулы, но отличающиеся по профилю селективности в отношении SGLT2 и SGLT1. Дапаглифлозин и эмпаглифлозин обладают высокой, а канаглифлозин — низкой селективностью. С блокадой SGLT1, регулирующих кишечную абсорбцию глюкозы, теоретически могут быть связаны желудочно-кишечные побочные эффекты, а также дополнительные возможности по снижению постпрандиальной гипергликемии [49].

В ряде крупных клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность глифлозинов в контроле гликемии как при монотерапии, так и в комбинации с большинством других ССП, в т.ч. при совместном использовании с инсулином [50-57].

Более того, данные мета-анализа (табл. 1) результатов 21 исследования фазы 2b/3 с дапаглифлозином (дапаглифлозин n=5936; контроль n=3403), характеризующих сердечно-сосудистую безопасность, показали, что препарат не только не ухудшал сердечно-сосудистый прогноз, но даже уменьшал вероятность развития ИМ (на 43%) и госпитализации по поводу СН (на 64%) [58].

Обозначенные тенденции нашли убедительное подтверждение в проспективном плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), в котором изучалась эффективность эмпаглифлозина у больных СД 2 типа с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Эмпаглифлозин не только оказался безопасным, но и снизил по сравнению с плацебо частоту наступления комбинированной первичной конечной точки (смерть от ССЗ, нефатальные ИМ и инсульты) на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74-0,99, p=0,04 для анализа "*superiority*"). Различие между группами было достигнуто за счет снижения сердечно-сосудистой смертности на 38% (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49-0,77, p<0,0001) и частоты госпитализаций по поводу СН на 35% (0,65; 95% ДИ 0,50-0,85, p=0,002), которое отмечалось уже в первый год лечения. В то же время частота нефа-

тальных ИМ (p=0,22) и инсультов (p=0,16) не отличалась между группами. Кроме того, эмпаглифлозин достоверно снизил риск смерти от любой причины 32% (0,68; 95% ДИ 0,57-0,82, p<0,0001) и по этому показателю он превосходил лираглутид в исследовании LEADER при даже несколько меньшей продолжительности наблюдения (3,1 против 3,8 лет) [59].

Правда, здесь уместно отметить то, что анализ влияния препарата на вторичные конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, смерть от любых причин, госпитализация по поводу СН) проводился без иерархического тестирования (анализ "*superiority*" только после положительного результата анализа "*non-inferiority*"), которое, в соответствии с требованиями FDA [60], использовалось при оценке влияния на первичную конечную точку. Поэтому результаты такого анализа, несмотря на то, что обозначенные вторичные точки были предусмотрены протоколом исследования, рассматриваются как поисковые. Тем не менее, уверенности в результатах EMPA-REG OUTCOME придает проведенный более строгий байесовский анализ, который подтвердил позитивное влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность, смертность от любых причин и риск госпитализации по поводу СН [61].

Убедительность результатов исследования EMPA-REG OUTCOME позволила экспертами Европейского общества кардиологов включить эмпаглифлозин в перечень препаратов для лечения больных с СД 2 типа с целью профилактики возникновения и прогрессирования СН, а также увеличения продолжительности их жизни [62].

В аспекте обсуждаемой проблемы представляют интерес недавно опубликованные результаты вторичного анализа этого исследования, в который включено 6314 больных без СН, имеющих средне-низкий (менее 10%), высокий (10-20%) и очень высокий (более 20%) 5-летний риск ее развития согласно шкале Health ABC HF Risk score [63]. Средне-низкий риск развития СН имели 76,2%, высокий — 24,2% и очень высокий риск — 5,1% пациентов. Эффекты эмпаглифлозина, выявленные в общей популяции, воспроизводились во всех трех категориях пациентов в виде снижения риска развития сердечно-сосудистой смерти и СН (ОР 0,71, 0,52 и 0,55, соответственно, в группах со средне-низким, высоким и очень высоким риском развития СН, все p<0,05) [64].

В то же время в группе пациентов, имевших исходно СН (10% от общей популяции), влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы было аналогичным, но не достигало статистической значимости [65].

Важными, с точки зрения оценки сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов SGLT2 как проявления классовых свойств, явились результаты научной программы CANVAS и исследования CVD-REAL.

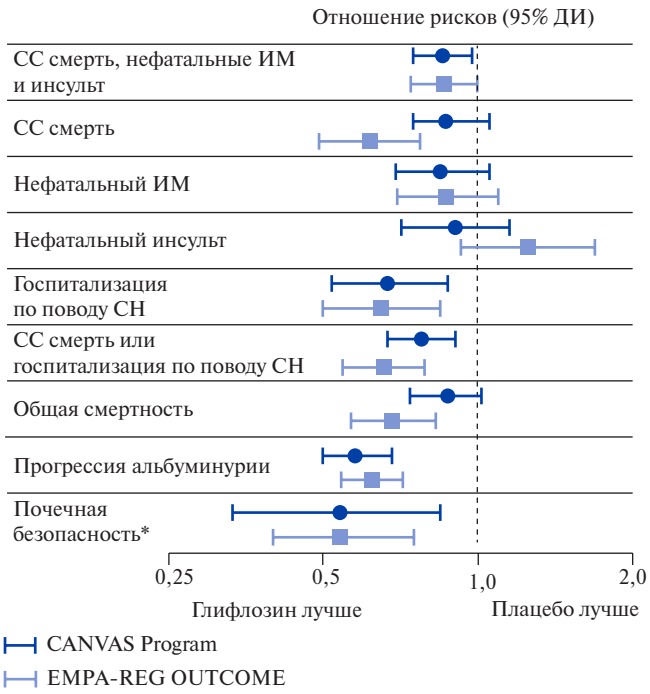


Рис. 1. Влияние канаглифлозина и эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые и почечные исходы у больных с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Примечание: адаптировано из [http://www.georgeinstitute.org/sites/default/files/canvas-study-results-ada-2017.pdf]. * — снижение СКФ на 40%, трансплантация почки.

или смерть, связанная с поражением почек.

Сокращения: СС — сердечно-сосудистая, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, ДИ — доверительный интервал.

Программа CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), объединившая результаты исследований собственно CANVAS и CANVAS-Renal, ставившая целью оценить влияние канаглифлозина (в дозах 300 и 100 мг) на сердечно-сосудистые и почечные осложнения, включила 10142 пациента с СД 2 типа (HbA_{1c} ⩾7,0% до ⩽10,5%) с СКФ не менее 30 мл/мин/1,73 $м^2$ и высоким сердечно-сосудистым риском, у 6656 (65,6%) из которых имелись доказанные ССЗ. Средний возраст больных составил 63 года, средняя продолжительность наблюдения — 188 недель.

Вектор влияния канаглифлозина на показатели сердечно-сосудистой и почечной безопасности в основном совпал с таковым у эмпаглифлозина (рис. 1).

Препарат идентично эмпаглифлозину достоверно уменьшил риск развития конечной комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт) на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,97, p=0,02 для анализа "*superiority*"). Однако влияние канаглифлозина на риск смерти от любых причин (ОР 0,87; 95% ДИ 0,74-1,01) в отличие от эмпаглифлозина, было менее выраженным (снижение на 13%)

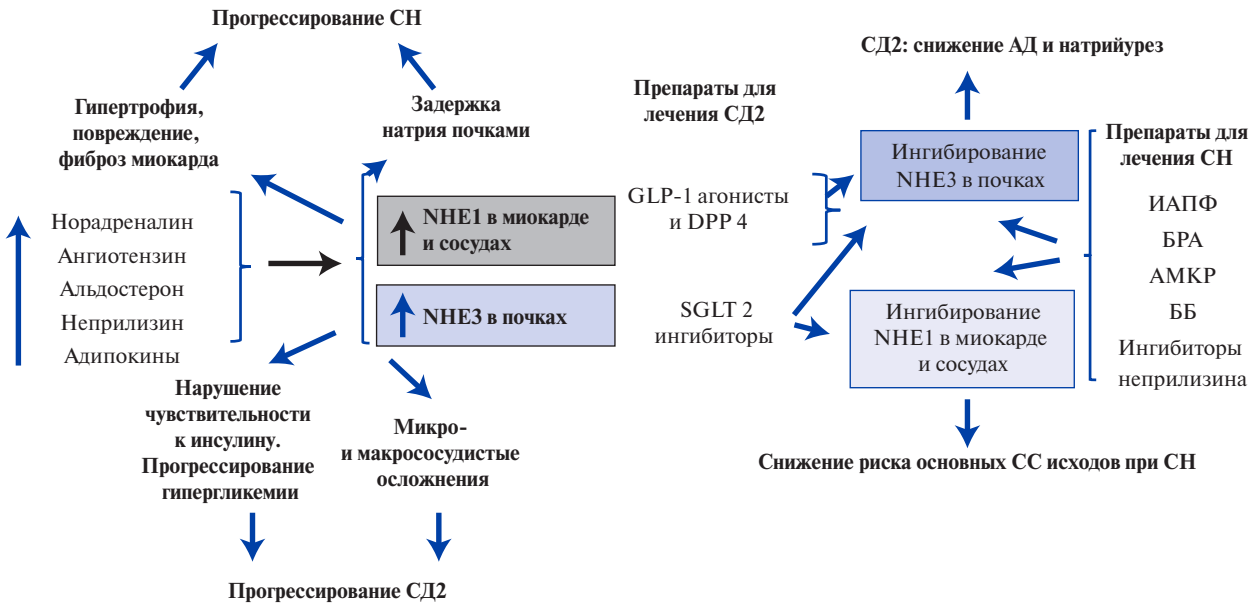


Рис. 2. Активация и ингибирование натрий-протонного обменника как связующий механизм патофизиологии и лечения СД 2 типа и СН.

Примечание: адаптировано из [67].

Сокращения: NHE — sodium-hydrogen exchanger, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ББ — бета-блокатор, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СС — сердечно-сосудистый.

и не достигало уровня статистической значимости. Обозначенные отличия эффектов двух глифлозинов объясняются, в частности, тем, что в программе CANVAS приняло участие меньшее количество пациентов, исходно имевших ССЗ, чем в исследовании EMPA-REG OUTCOME (66,5 против 99%, соответственно), среди которых накопление “жестких” конечных точек происходит быстрее. И у этой категории пациентов существует больше поводов для полной реализации двухфазного профиля предполагаемого механизма профилактического действия ингибиторов SGLT2 — гемодинамических (осмотический диурез, снижение АД, снижение артериальной жесткости) и более долгосрочных метаболических (антиатеросклеротическое действие, предупреждение метаболического ремоделирования) эффектов. Для пациентов же с СД 2 типа без ССЗ, скорее более значимыми являются долгосрочные метаболические эффекты. Об этом косвенно свидетельствует то, что дивергенция кривых накопления первичной конечной точки в группах глифлозина и плацебо в программе CANVAS наблюдалась гораздо позже, чем в исследовании EMPA-REG OUTCOME (соответственно, через 1 год и 3 месяца).

Кроме того, между двумя этими исследованиями имелись различия как в этническом составе пациентов, так и в эффектах активных препаратов в разных этнических группах, вероятно, связанных среди прочих причин с расовой вариабельностью экспрессии SGLT2 в почках. При этом эмпаглифлозин у европеоидов и азиатов оказался более эффективным, чем у чернокожих, тогда как канаглифлозин имел преимущества у европеоидов и чернокожих пациентов.

Ну и наконец, в отличие от исследования EMPA-REG OUTCOME в программе CANVAS выявлено хотя и редкое, но достоверное увеличение частоты ампутации конечностей (в основном на уровне пальца и плюсневой кости), связанное с приемом канаглифлозина — 6,3 против 3,4 на 1000 человеко-лет (ОР 1,97; 95% ДИ 1,41-2,75) [66]. Вопрос о причинах этого феномена, так же, как и вопрос о его ассоциации с классовыми свойствами ингибиторов SGLT2, остаётся открытым и требует дальнейшего изучения.

При оценке вторичных конечных точек (вне иерархического анализа) также установлено статистически значимое снижение риска госпитализации по поводу СН на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52-0,87), прогрессии альбуминурии на 27% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,67-0,79) и комбинированного показателя почечной безопасности (снижение СКФ на 40%, трансплантация почки или смерть, связанная с поражением почек) на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,47-0,77).

В уже упомянутом выше сетевом мета-анализе РКИ [43] лечение ингибиторами SGLT2 больных с СД 2 типа было связано с достоверным снижением риска общей смертности в сравнении как с контрольной группой на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,71-0,89), так и с группой ингибиторов ДПП-4 на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,81-0,94). И здесь, при схожих с ингибиторами SGLT2 ассоциациях с динамикой смертности от всех причин, на фоне лечения агонистами ГПП-1 достоверно чаще наблюдались побочные действия, приводящие к выходу из исследования (ОР 1,80; 95%

ДИ 1,44-2,25). Помимо того, в отличие от других групп ССП на фоне ингибиторов SGLT2 достоверно реже, чем в контрольной группе наблюдалось развитие СН (ОР 0,62; 95% ДИ 0,54-0,72) и ИМ (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77-0,97).

Таким образом, РКИ, проведенные в строгом соответствии с новыми требованиями FDA, позволили установить, как минимум, три принципиальных факта, связанных с глифлозинами. Во-первых, ингибиторы SGLT2 оказались не хуже плацебо в аспекте сердечно-сосудистой безопасности, во-вторых, они достоверно уменьшают кумулятивный риск основных сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты) и, в-третьих, в отличие от всех других ССП глифлозины способны снизить вероятность развития и прогрессирования СН. Одним из ключевых объяснений последнего факта может оказаться установленное подавляющее влияние ингибиторов SGLT2 на экспрессию двух изоформ натрий-протонного обменника (NHE1 в миокарде и сосудах, NHE3 в почках), рассматриваемую в настоящее время как связующий механизм патогенеза СД 2 типа и СН (рис. 2) [67].

Однако, как известно, при отборе пациентов для РКИ проводится достаточно строгая селекция по определенному набору клинических проявлений и особенностям проводимого лечения, что ограничивает возможность прямого переноса их результатов в гораздо более разнообразную реальную клиническую практику. Так, например, практически во всех последних РКИ участвовали пациенты с преимущественно высоким сердечно-сосудистым риском и поэтому оставался открытым вопрос о применимости результатов этих исследований для популяции с более широким профилем такого риска. Кроме того, оставалось непонятным насколько выявленные эффекты при изучении отдельных препаратов можно распространять на весь класс ингибиторов SGLT2.

В связи с этим, представляют особый интерес результаты уникального проекта CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors), представляющего собой первое крупное, многонациональное ретроспективное обсервационное постмаркетинговое исследование влияния ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов у пациентов с СД 2 типа в реальной клинической практике [68]. Исследование проведено на базах данных 6 стран: США, Великобритании, Германии, Швеции, Норвегии и Дании. Началом периода исследования являлась дата выпуска на рынок первого ингибитора SGLT2 в каждой стране (ноябрь 2012г в скандинавских странах, Германии и Великобритании, и март 2013г в США). Впервые получающими ингибитор SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин или эмпаглифлозин) или другой ССП, включая фиксированные комбинации (в качестве основного или дополнительного препарата) считались пациенты не моложе 18 лет с доказанным диагнозом СД 2 типа, которым выписывали соответствующие препараты впервые или после минимум годичного (в Германии 6-месячного) перерыва.

Основной целью являлось сравнение риска госпитализации по поводу СН (ГСН) у пациентов с СД 2 типа, впервые начавших терапию ингибиторами SGLT2, и пациентов, которым впервые назначены другие ССП (дрССП). Вторичными конечными точками были смерть от любой причины (без базы данных Германии) и составная конечная точка (ГСН и смерть от любой причины).

Для преодоления возможных ограничений в оценке объективности результатов, свойственных обсервационным и ретроспективным исследованиям, авторами использована сложная многоуровневая система подходов к формированию групп сравнения, статистического анализа и анализа чувствительности. Так, для уравнивания гипотетических шансов пациента попасть в ту или иную группу проводилась так называемая “псевдорандомизация” с использованием метода отбора подобного по коэффициенту склонности к началу терапии ингибитором SGLT2, рассчитанный с учетом всех показателей, потенциально способных повлиять на распределение в группы [69].

Подобный подход обеспечивает сопоставимое распределение характеристик в сравниваемых группах и имитирует рандомизацию пациентов, имеющую место в РКИ. Однако, в отличие от истинной рандомизации, коэффициент склонности позволяет уравновесить группы только по определенным, нежели по всем возможным факторам.

Для проверки стабильности результатов проводили многократные анализы чувствительности. Так, рассчитывали ОР для каждой конечной точки в каждой стране после дополнительной поправки для множественных ковариант, которые объединяли и включали в мета-анализ. Кроме того, анализ для каждой конечной точки повторили в анализе по намерению лечиться (ITT — intent-to-treat). Далее анализы первичной конечной точки (ГСН) повторяли после поэтапного удаления препаратов из группы активного сравнения для оценки вероятности диспропорционального влияния отдельных классов ССП на полученные результаты, после удаления уже из обеих групп агонистов ГПП-1. Наконец, для оценки потенциальных географических различий, в США и Европе повторяли анализы для всех трех конечных точек без поправок. При этом, статистически значимые различия между странами выявлены не были, несмотря на использование различных ингибиторов SGLT2.

Из 1392254 больных с СД 2 типа, соответствующих критериям, которым впервые были назначены инги-

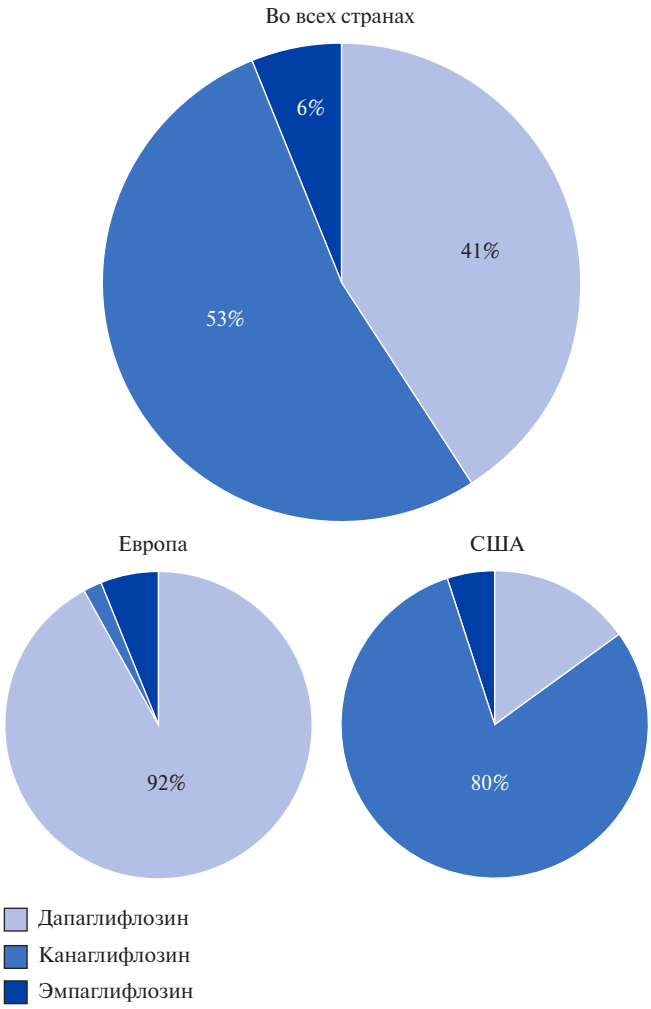


Рис. 3. Частота назначения различных ингибиторов SGLT2.
Примечание: адаптировано из [68].

биторы SGLT2 или дрССП, в окончательный анализ в результате "псевдорандомизации" в обе группы сравнения включено по 154528 пациента с сопоставимыми клинико-демографическими характеристиками и спектром гипогликемической терапии.

Как и предполагалось, в отличие от РКИ, данное исследование включило более широкий круг пациентов с СД 2 типа, лишь у 13% из которых в анамнезе имелись указания на ССЗ. Большинство пациентов получало гипотензивную терапию и метформин.

Всего канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин были назначены в 52,7, 41,3 и 5,5% случаев, соответственно (рис. 3).

В европейских странах в подавляющем большинстве случаев применялся дапаглифлозин, в США — канаглифлозин.

Период наблюдения составил 190164 человеко-лет (в среднем 239 дней в группе глифлозинов и 211 дней в группе дрСПП), в течение которого зарегистрирован 961 случай ГСН. В общей сложности, начало терапии именно ингибитором SGLT2 по сравнению с любым дрССП ассоциировалось со значимо меньшим риском госпитализации по поводу СН (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51-0,73, p<0,001) (рис. 4). При этом ингибиторы SGLT2 имели преимущество перед дрССП во всех 6 странах (Р для гетерогенности 0,17).

Кроме того, с началом терапии любым глифлозином по сравнению с дрССП был связан достоверно меньший риск развития как смерти от любой причины (ОР 0,49; 95% ДИ 0,41-0,57, p<0,001), так и составной конечной точки (ОР 0,54; 95% ДИ 0,48-0,60, p<0,001).

Преимущества глифлозинов перед дрССП сохранились и после всех обозначенных выше вариантах

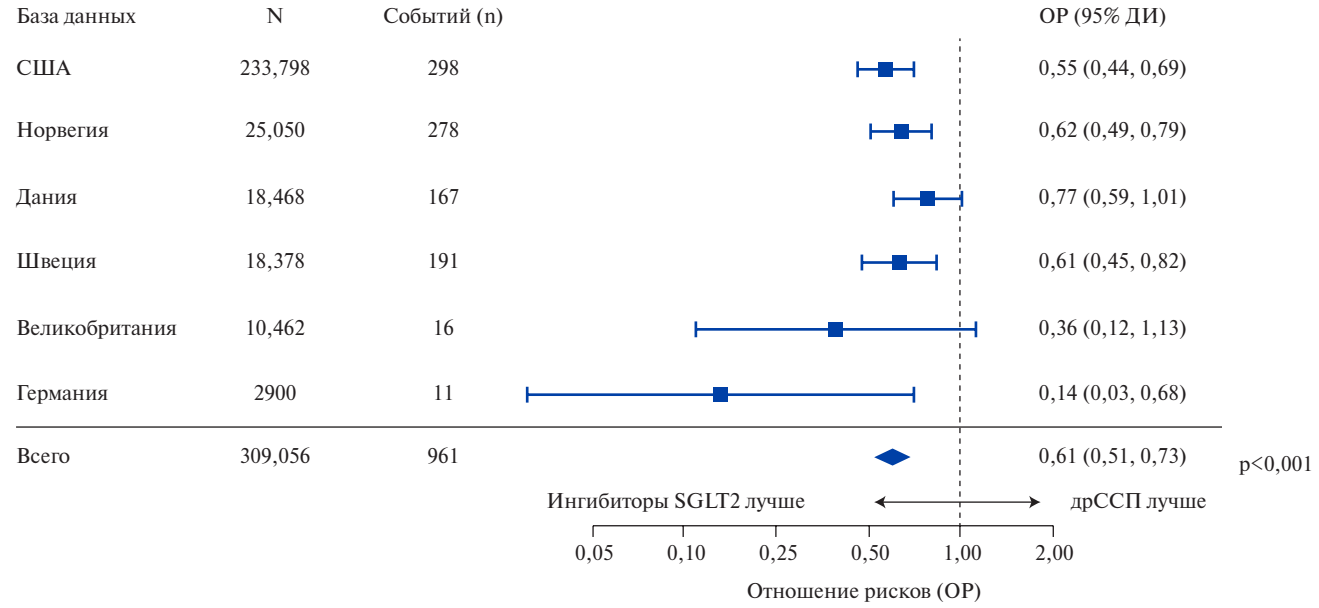


Рис. 4. Ингибиторы SGLT2 и дрССП — риск госпитализации по поводу СН (без поправок).
Примечание: Р — значение гетерогенности: 0,17. Адаптировано из [68].

тестирования на чувствительность, в т.ч. поправок на ряд клинико-демографических характеристик, характер сопутствующей терапии, а также при анализе по намерению лечиться, в моделях с последовательным удалением из анализа дрССП, в частности ГПП-1, при анализе результатов, полученных в Европе и США.

В аспекте обсуждения значимости глифлозинов для профилактики и прогрессирования СН представляется важным обратить особое внимание на практически идентичное связанное с ними снижение риска госпитализации по поводу СН у больных с наличием и отсутствием СН на момент индексной даты (рис. 5).

Таким образом, исследование CVD-REAL установило, что в условиях масштабной реальной клинической практики начало терапии ингибитором SGLT2 сопровождается уменьшением риска ГСН и смерти от любой причины на 39% и 51%, соответственно, по сравнению с пациентами, впервые получающими терапию другими ССП.

При этом важно также отметить, что частота ГСН в США была почти в 10 раз меньше, чем в странах Европы. Основная причина такого различия кроется в отличиях используемых баз данных. Так, если в США это были данные страховых компаний, что косвенно может свидетельствовать о более строгом контроле лечения пациентов и их более высоком социальном статусе, то в Европе использовалась в основном информация общенациональных регистров (кроме Великобритании и Германии, где учитывались данные медицинских центров).

Потому представляют особый интерес результаты подисследования CVD-REAL NORDIC (табл. 2),

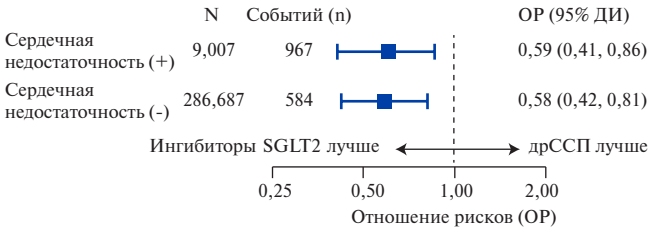


Рис. 5. Ингибиторы SGLT2 и дрССП — риск госпитализации по поводу СН у больных, имеющих и не имеющих ее на момент включения в исследование.
Примечание: адаптировано из Kosiborod M, et al. Paper presented at: 66th Annual Scientific Session & Expo, American College of Cardiology;March 17–19, 2017; Washington, DC.

Таблица 2

Эффективность ингибиторов SGLT2 и дрССП в подысследовании CVD-REAL NORDIC

	Ингибитор SGLT2		ДрСПП		Отношение рисков		
	События (n)	Частота/100 п-л	События (n)	Частота/100 п-л	ОР	95% ДИ	P
СС смерть	56	0,27	340	0,53	0,53	0,40-0,71	<0,001
Смерть от любой причины	289	1,05	1768	2,09	0,51	0,45-0,58	<0,001
ГСН	224	0,98	984	1,40	0,70	0,61-0,81	<0,001
MACE	339	1,64	1349	2,12	0,78	0,69-0,87	<0,001
Инсульт	144	0,70	514	0,80	0,86	0,72-1,04	0,113
Инфаркт миокарда	161	0,78	574	0,90	0,87	0,73-1,03	0,112
Тяжелая гипогликемия	181	0,79	736	1,05	0,76	0,65-0,90	0,001

Примечание: адаптировано из [70].

Сокращения: ДрСПП — другое сахароснижающее средство, п-л — пациенто-лет, ДИ — доверительный интервал, СС — сердечно-сосудистая, ГСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности, MACE — major adverse cardiovascular events (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт).

Таблица 3

Эффективность ингибиторов SGLT2 и ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 в подысследовании CVD-REAL NORDIC

	Дапаглифлозин N=8582		Ингибитор ДПП-4 N=25,746		Отношение рисков		
	События (n)	Частота/100 п-л	События (n)	Частота/100 п-л	ОР	95% ДИ	P
ГСН	77	0,95	375	1,47	0,63	0,50-0,81	<0,001
MACE	83	1,83	372	2,57	0,71	0,56-0,90	0,004
Нефатальный инфаркт миокарда	40	0,88	170	1,17	0,75	0,53-1,06	0,102
Нефатальный инсульт	37	0,81	147	1,01	0,80	0,56-1,15	0,222
СС смерть	18	0,39	77	0,53	0,74	0,44-1,23	0,241
Смерть от любой причины	106	1,04	471	1,45	0,73	0,59-0,90	0,003
Болезнь почек	52	0,64	417	1,64	0,38	0,29-0,51	<0,001

Примечание: адаптировано из [71].

Сокращения: ДрСПП — другое сахароснижающее средство, п-л — пациенто-лет, ДИ — доверительны интервал, СС — сердечно-сосудистая, ГСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности, MACE — major adverse cardiovascular events (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт).

основанного на схожих базах данных общенациональных регистров Норвегии, Дании и Швеции, в наибольшей степени отражающих широкую реальную практику. В рамках этого проекта, осуществленного по методологии основного исследования, проанализированы данные 22830 пациентов группы ингибиторов SGLT2 (в 94% случаев дапаглифлозин) и 68490 пациентов группы дрСПП (рандомизация 1:3, табл. 3) [70].

В сравнении с дрССП прием ингибиторов SGLT2 (в подавляющем большинстве случаев дапаглифлозина) и среди этой популяции ассоциировался с достоверным снижением риска смерти от любой причины (на 49%), развития составной конечной точки (на 22%) и ГСП (на 30%), а также сердечно-сосудистой смерти (на 47%) и при значимо меньшей частоте тяжелой гипогликемии.

Ну и наконец, в рамках этого проекта впервые появилась возможность сравнить эффективность наиболее часто применяемого в Европе ингибитора SGLT2 дапаглифлозина не только с давно известными ССП, но и непосредственно с относительно новой группой препаратов ингибиторов ДПП-4, обладающих, как было показано выше, хорошим профилем сердечно-сосудистой безопасности [71].

Из более чем 600000 пациентов выделено 34328 больных с СД 2 типа, из которых 8582 впервые был назначен дапаглифлозин и 25746 — любой ингибитор ДПП-4. Обе группы были хорошо сбалансированы по основным клинико-демографическим показателям и сопутствующей терапии. Средний возраст пациентов составлял 61 год, около 40% из них были женщины, у 21% имели место ССЗ и у 1% — заболевания почек.

Результаты этого фрагмента подисследоавния CVD-REAL NORDIC представлены в таблице 3, из которой видно, что с первым назначением дапаглифлозина по сравнению с ингибиторами ДПП-4 была достоверно связана не только меньшая частота развития ГСН (на 37%), составной конечной точки (на 29%), смерти от любых причин (на 27%), но и новых случаев болезни почек (острой или хронической на 62%).

Таким образом, снижение частоты ГСН на фоне дапаглифлозина оказалось сопоставимым с эффектом эмпаглифлозина в исследовании EMPA-REG OUTCOME. Кроме того, важным, с точки зрения оценки профиля безопасности ингибиторов SGLT2, было абсолютно нейтральное влияние дапаглифлозина, как отдельно, так и в сочетании с другими глифлозинами в основном проекте CVD-REAL на частоту развития нефатального инсульта, тенденция к увеличению которой отмечена в исследовании EMPA-REG OUTCOME [72].

Важными, с точки зрения ответа на вопрос о межрасовой сопоставимости эффектов ингибиторов SGLT2, явились результаты исследования CVD-REAL-2, проведенного по схожему с CVD-REAL дизайну, но с анализом более широкого спектра сердечно-сосудистых показателей в 6 странах Азиатско-Тихоокеанского региона (Южная Корея, Япония, Сингапур, Австралия), Ближнего Востока (Израиль) и Северной Америки (Канада). Из всех глифлозинов пациентам с СД 2 типа (у 27% имелось установленное ССЗ) в подавляющем большинстве случаев (75%) назначался дапаглифлозин. И в этих странах использование ингибиторов SGLT-2 в сравнении с дрССП также было связано с более низким риском смерти (ОР 0,51; 95% ДИ 0,37-0,70, p<0,001), ГСН (ОР 0,64; 95% ДИ 0,50-0,82, p=0,001), смерти или ГСН (ОР 0,60; 95% ДИ 0,47-0,76, p<0,001), ИМ (ОР 0,81; 95% ДИ 0,74-0,88, p<0,001) и инсульта (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55-0,84, p<0,001). При этом результаты были сопоставимы как в разных странах, так и в различных подгруппах пациентов, в том числе с наличием и без ССЗ [73].

Вместе с тем, обсервационный и ретроспективный характер проекта CVD-REAL Study, несмотря на проведенную “псевдорандомизацию”, многоуровневый анализ чувствительности, продемонстрировавший высокую степень стабильности и согласованности результатов в различных странах, не позволяет полностью исключить возможность остаточного, не выявленного их искажения. И что крайне немаловажно, подобные наблюдательные исследования не позволяют с уверенностью говорить о причинно-следственных отношениях. К ограничениям исследования можно также отнести отсутствие учета таких сердечно-сосудистых событий, как ИМ и сердечно-сосудистая смерть, отсутствие конечных точек безопасности. И, наконец, опыт применения ингибиторов SGLT2 в условиях реальной клинической практики все еще остается непродолжительным. Поэтому для подтверждения неизменности эффектов во времени необходимы исследования с более длительным периодом наблюдения.

С этой точки зрения, а также с учетом обозначенных выше различий в эффектах канаглифлозина и эмпаглифлозина на общую смертность в проектах CANVAS и EMPA-REG OUTCOME, важными представляются результаты продолжающегося в настоящее время многоцентрового, плацебо-контролируемого самого крупного (17276 пациентов) проспективного исследования DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events), завершение которого планируется в 2019г [74]. В нем изучается в качестве первичной цели влияние дапаглифлозина (в дозе 10 мг) на риск развития комбинированного показателя (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт) у больных с СД 2 типа не моложе 40 лет и высоким сердечно-сосудистым риском при продолжительности наблюдения до 6 лет.

Кроме того, в настоящее время продолжается ряд проспективных РКИ с дапаглифлозином, целью которых является оценка их влияния на связанные с СН параметры, такие как натриуретические пептиды и функциональные показатели сердца, у пациентов с СД 2 типа/предиабетом и хронической СН [75-77]. Результаты этих исследований будут иметь важное значение для понимания причин столь впечатляющих последствий лечения ингибиторами SGLT2 в первичной и вторичной профилактике СН у больных с СД 2 типа.

И, наконец, накопленный опыт доклинических и клинических исследований, свидетельствующих о многоплановых благоприятных гемодинамических и метаболических эффектах глифлозинов на сердечно-сосудистую систему и функцию почек, связанных с диуретическим/натрийуретическим, глюкозурическим, гипогликемическим, гипоглюкозотоксическим действием [78-90], также результаты крупных РКИ явились поводом для проведения проспективных исследований дапаглифлозина и эмпаглифлозина при хронической СН и СНнФВ вне зависимости от наличия или отсутствия СД [91, 92]. Завершение этих исследований ожидается в 2019 и 2020гг, соответственно.

Заключение

СД 2 типа — заболевание, с которым связан высокий риск развития ССЗ и их осложнений, в т.ч. сердечной недостаточности. При этом те или иные нарушения углеводного обмена имеют место почти у 2/3 пациентов с хронической СН. Несмотря на очевидное участие гипергликемии и инсулинорезистентности в формировании уникального фенотипа диабетического сердца и их негативного влияния на сердечно-сосудистый прогноз больных с СД 2 типа, большинство ССП не только не улучшают прогноз жизни этих пациентов, но могут повышать риск развития СН. В этой связи ужесточились требования к РКИ с новыми ССП, основным из которых является необходимость тестирования на сердечно-сосудистую безопасность. Ингибиторы SGLT2 (глифлозины), новая группа ССП с уникальным неинсулинзависимым механизмом действия, эффект которых не зависит от выраженности инсулинорезистентности и функции бета-клеток, выдержали не только тест на сердечно-сосудистую безопасность, но существенно снизили риск развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и ин-сульты) и вероятность госпитализации по поводу СН. Крайне важным является то, что выводы РКИ о способности глифлозинов улучшать сердечно-сосудистый прогноз больных с СД 2 типа подтверждены реаль-ной клинической практикой, проанализированной в крупнейших многоцентровых исследованиях CVD-REAL и CVD-REAL-2 с использованием баз данных 12 стран различных регионов мира. В них впервые назначенные ингибиторы SGLT2 (в Европе в подавляющем большинстве случаев дапаглифлозин) имели достоверные преимущества перед впервые назначенными ССП других классов по отношению рисков госпитализации по поводу СН и смерти от любой причины. И здесь особую ценность представляют результаты анализа данных общенациональных регистров скандинавских стран, наиболее полно отражающих широкую реальную клиническую практику, согласно которым дапаглифлозин по способности улучшать сердечно-сосудистый прогноз и снижать риск госпитализаций по поводу СН эффективнее других ССП, в т.ч. при прямом сравнении и ингибиторов ДПП-4. Вместе с тем, совокупный период применения глифлозинов является непродолжительным, поэтому вопрос о стабильности их эффектов в более глубокой перспективе остается открытым и ответ на него ожидается получить по завершении продолжающихся РКИ как у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, так и у больных с СН, в т.ч. не имеющих СД.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979;241(19):2035-8.
2. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375:2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
3. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. JAMA. 2015;314:52-60. doi:10.1001/JAMA.2015.7008.
4. IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF diabetes atlas: estimates for the year 2013. Diabetes Res Clin Pract. 2015;109(3):461-5. doi:10.1016/j.diabres.2015.05.037.
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Lancet. 2016;387:1513-30. doi:10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
6. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:1720-32. doi:10.1056/NEJMoa1504347.
7. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics- 2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133:e38-e360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.
8. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation. 2015;132:691-718. doi:10.1161/CIR.0000000000000230.
9. Cavender MA, Steg G, Smith SC, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death. Outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. Circulation. 2015;132:923-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796.
10. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. Eur Heart J. 2016;37:1526-34. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHV728.
11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:232-42. doi:10.1056/NEJMOA1501352.
12. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. Diabetes Care. 2004;27:699-703.
13. Dauriz M, Targher G, Laroche C, et al. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart

Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry.Diabetes Care. 2017;40(5):671-8. doi:10.2337/DC16-2016.
14. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. Physiol Rev. 2010;90:207-58. doi:10.1152/PHYSREV.00015.2009.
15. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of Diabetes on Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Patients With Heart Failure. JACC Heart Fail. 2015;3:136-45. doi:10.1016/J.JCHF.2014.08.004.
16. Drosatos K, Schulze PC. Cardiac lipotoxicity: molecular pathways and therapeutic implications. Curr Heart Fail Rep. 2013;10:109-21. doi:10.1007/s11897-013-0133-0.
17. Sharma S, Adrogue JV, Golfman L, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. FASEB J. 2004;18:1692-700. doi:10.1096/fj.04-2263com.
18. Saunders J, Mathewkutty S, Drazner MH, McGuire DK. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: Update on pathophysiological mechanisms. Herz. 2008;33:184. doi:10.1007/S00059-008-3115-3.
19. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1793-9. doi:10.1016/J.JACC.2008.07.062.
20. Korosoglou G, Humpert PM, Ahrens J, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus is associated with myocardial triglyceride content but not with impaired myocardial perfusion reserve. J Magn Reson Imaging. 2012;35:804-11. doi:10.1002/JMRI.22879.
21. Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, et al. The role of the kidney in heart failure. Eur Heart J. 2012;33:2135-42. doi:10.1093/eurheartj/ehs205.
22. Solini A, Penno G, Bonora E, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. Diabetes Care. 2012;35:143-9. doi:10.2337/DC11-1380.
23. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalised with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004;43:61-7.
24. Lindman B. R. The Diabetic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype Is it Real and Is It Worth Targeting Therapeutically? Circulation. 2017;135:736-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025957.
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53.
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352:854-65.
27. Gerstein HCJr, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2545-59. doi:10.1056/NEJMoa0802743.
28. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. NEngl JMed. 2008;358:2560-72. doi:10.1056/NEJMoa0802987.
29. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med. 2011;364:818-28. doi:10.1056/NEJMoa1006524.
30. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007;356:2457-71.
31. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. Am Heart J. 2005;149:168-74.
32. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:843-51. doi:10.1016/S2213-8587(14)70031-2.
33. Food and Drug Administration: Guidance for industry: diabetes mellitus- evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. http://ww.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf.
34. European Medicines Agency. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment or Prevention of Diabetes Mellitus. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
35. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. Circ Heart Fail. 2016;Jan;9(1).pii: e002560. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
36. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
37. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2016;1(2):126-35. doi:10.1001/jamacardio.2016.0103.
38. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015;373(23):2247-57. doi:10.1056/NEJMoa1509225.
39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
40. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
41. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Sep 28;377(13):1228-39. doi:10.1056/NEJMoa1612917.
42. Oyama J, Node K. Incretin therapy and heart failure. Circ J. 2014;78(4):819-24. doi:10.1253/circj.CJ-13-1561.
43. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;319(15):1580-91. doi:10.1001/jama.2018.3024.
44. Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2011;32(4):515-31. doi:10.1210/er.2010-0029.
45. Wilding JP, Blonde L, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin by baseline HbAlc and known duration of type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2015;29(3):438-44. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.
46. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Diabetes Care. 2010;33(10):2217-24. doi:10.2337/dc10-0612.
47. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al.; investigators E-RRt. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(5):369-84. doi:10.1016/S2213-8587(13)70208-0.
48. Avogaro A, Giaccari A, Fioretto P, et al. A consensus statement for the clinical use of the renal sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017;10(7):763-72. doi:10.1080/17512433.2017.1322507.
49. Stein P, Berg JK, Morrow L, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial. Metabolism. 2014;63(10):1296-303. doi:10.1016/j.metabol.2014.07.003.
50. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: Findings from the 52-Week CANTATA-M study. Curr Med Res Opin. 2014;30(2):163-75. doi: 10.1185/03007995.2013.850066.
51. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Medicine. 2013:11:43. doi:10.1186/1741-7015-11-43.
52. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naive type 2 diabetes. Diabetes Care. 2016;39(3):353-62. doi:10.2337/dc15-1736.
53. Nauck MA, Del Prato S, Duran-Garcia S, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. Diabetes Obes Metab. 2014;16(11):1111-20. doi:10.1111/dom.12327.
54. Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. Diabetes Obes Metab. 2015;17(6):581-90. doi:10.1111/dom.12459.
55. Kovacs CS, Scshiah V, Swallow R, et al; EMPA-REG PIO™ trial investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2014:16(2):147-58. doi:10.1111/dom.12188.
56. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al; EMPA-REG BASALTM trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2015;17(10):936-48. doi:10.1111/dom.12503.
57. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. Diabetes Obes Metab. 2014;16(2):124-36. doi:10.1111/dom.12187.
58. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2016 Feb 19;15:37. doi:10.1186/s12933-016-0356-y.
59. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015:373:2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
60. US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials. FDA. Silver Spring. MD. 2010.

61. Kaul S. Is the mortality benefit with empagliflozin in type 2 diabetes mellitus too good to be true? Circulation. 2016;134:94-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022537.
62. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
63. Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, et al. Incident heart failure prediction in the elderly: the health ABC heart failure score. Circ Heart Fail. 2008;1:125-33. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.768457.
64. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. Eur Heart J. 2017;0:1-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx511.
65. Fitchett D, Zinman B, Wanner Ch, et al. the EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J. 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
66. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. on behalf of the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
67. Packer M. Activation and Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchanger Is a Mechanism That Links the Pathophysiology and Treatment of Diabetes Mellitus With That of Heart Failure. Circulation. 2017;136(16):1548-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030418.
68. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. and on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs.The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). Circulation. 2017;136:249-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
69. Stuart EA. Matching methods for causal inference: a review and a look forward. Stat Sci. 2010;25:1-21. doi:10.1214/09-STS313.
70. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(9):709-17. doi:10.1016/S2213-8587(17)30258-9.
71. Norhammar A, Bodegard J, Nystrom Th, et al. Dapagliflozin is Associated With Lower Risk of Hospitalization for Heart Failure, Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Death Compared to DPP-4i in T2D Patients: CVD-REAL Nordic. Canadian Journal of Diabetes. 2017;41(5): Suppl, P51.
72. FDA Briefing Document Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting June 28, 2016. http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolic rugsAdvisoryCommittee/UCM508422.pdf.
73. Kosiborod M, Lam C, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. J Am Coll Cardiol. 2018;71(23):2628-39. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.009.
74. DECLARE-TIMI 58: Dapagliflozin Effects on Cardiovascular Events. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534.
75. Singh JS, Fathi A, Vickneson K, et al. Research into the effect of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:97. doi:10.1186/s12933-016-0419-0.
76. Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Diabetes Patients With Heart Failure (DEFINE-HF). NCT02653482. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02653482.
77. Dapagliflozin in Type 2 Diabetes or Pre-diabetes, and PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure (PRESERVED-HF). NCT03030235. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03030235.
78. Tanaka A, Node K. Emerging roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in cardiology. Journal of Cardiology. 2017;69:501-7. doi:10.1016/j.jjcc.2016.10.019.
79. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. Circulation. 2016;134:752-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
80. Rajasekeran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. Kidney. Int 2016;89:524-6. doi:10.1016/j.kint.2015.12.038.
81. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Am Soc Hypertens. 2014;8:262-75.e9. doi:10.1016/j.jash.2014.01.007.
82. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015;17:1180-93. doi:10.1111/dom.12572.
83. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. Am J Kidney Dis. 2014;64:16-24. doi:10.1053/j.ajkd.2014.02.010.
84. Gilbert RE. Sodium–glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? Kidney Int. 2014;86:693-700. doi:10.1038/ki.2013.451.
85. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou, et al. Renal hemodynamic effect of sodium–glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation. 2014;129:587-97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
86. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. Am J Physiol Renal Physiol. 2014;306:F194-204. doi:10.1152/ajprenal.00520.2013.
87. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2016;59:1860-70. doi:10.1007/s00125-016-4008-2.
88. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
89. Bolinder J, Ljunggren OË, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes Obes Metab. 2014;16:159-69. doi:10.1111/dom.12189.
90. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Vasc Dis Res. 2016;13:119-26. doi:10.1177/1479164115616901.
91. Dapa-HF (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03036124.
92. EMPEROR-Reduced (EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction). Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977.

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МАРКЕРЫ ДОКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ И БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ В ОЦЕНКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Ершова А. И.[1], Бойцов С. А.[2], Драпкина О. М.[1], Балахонова Т. В.[2]

Более половины сердечно-сосудистых событий происходит у лиц с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском, который оценивается на основании традиционных факторов риска. При этом с помощью ультразвукового исследования артерий удается выявить атеросклероз уже на ранних стадиях его развития. Высокая частота наличия субклинического атеросклероза у лиц низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска, который одновременно является реализацией как традиционных, так и еще "необъясненных" факторов риска, ультразвуковые маркеры атеросклероза имеет высокий потенциал улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска. В данном обзоре рассмотрены ультразвуковые маркеры атеросклероза с позиции их ассоциации с традиционными факторами риска, способности улучшать прогностическую ценность имеющихся шкал оценки риска, а также возможности влиять на исходы. Прогностическая значимость маркеров рассмотрена в рамках первичной профилактики среди представителей общей популяции, среди лиц высокого риска, а также с позиции количественного индикатора степени атеросклеротического поражения или способности выступать в качестве суррогатного маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):92–98
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-92-98

Ключевые слова: атеросклероз, сонные артерии, бедренные артерии, ультразвуковые маркеры.

Конфликт интересов: не заявлен.

[1]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; [2]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Ершова А. И.* — к.м.н., ORCID: 0000-0001-7989-0760, с.н.с., Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Балахонова Т. В. — профессор, д.м.н., гл.н.с. отдела ультразвуковых методов исследований Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-7273-6979.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alersh@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СС — сердечно-сосудистый, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 01.07.2018
Рецензия получена 04.07.2018
Принята к публикации 11.07.2018

ULTRASOUND MARKERS OF PREMANIFEST ATHEROSCLEROSIS OF CAROTID AND FEMORAL ARTERIES IN ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK

Ershova A. I.[1], Boytsov S. A.[2], Drapkina O. M.[1], Balakhonova T. V.[2]

More than a half of cardiovascular events occur in low to moderate cardiovascular risk patients if assessed based on the traditional risk factors. At the same time, ultrasound examination of arteries makes it possible to reveal atherosclerosis even at early stages of its development. High prevalence of subclinical atherosclerosis in low to moderate risk patients, which is a realization of traditional and "unknown" risk factors, makes ultrasound examination a useful method for risk stratification. The review is focused on ultrasound markers of atherosclerosis with association to traditional risk factors, on the possibility to improve predictive role of current scores and influence on outcomes. Predictive significance of the markers is regarded for primary prevention in general population, in high risk persons and from the perspective of quantitative indicator of atherosclerotic lesion grade or plausibility as a surrogate cardiovascular diseases marker.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):92–98
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-92-98

Key words: atherosclerosis, carotid arteries, femoral arteries, ultrasound markers.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

[1]National Medical Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; [2]National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979.

В настоящее время стратификация сердечно-сосудистого (СС) риска основана на оценке факторов риска и уровней биохимических маркеров, при этом традиционная оценка риска имеет общепризнанные ограничения, особенно в группах с более низким риском, таких как женщины, люди молодого и среднего возраста [1-3]. Данные нескольких популяционных исследований указывают на то, что более половины СС событий происходит среди лиц, соответствующих низкому или умеренному СС риску согласно широко применяемым шкалам (SCORE, Фрамингемская шкала) [4]. По данным разных исследований, факторы риска объясняют только 52-66% совокупности причин, приведших к развитию атеросклероза [5, 6]. Большую долю составляет так называемый "необъясненный атеросклероз", развитие которого нельзя обосновать известными факторами риска [5]. При этом известно, что атеросклероз начинается в раннем возрасте и его распространенность и выраженность увеличиваются в течение жизни.

Так, при аутопсийном исследовании 2876 подростков и молодых людей (15-34 лет) в США, умерших от внешних причин, было показано, что атеросклероз (аорты или коронарных артерий) обнаруживается у всех лиц указанного возраста [7]. Таким образом, до развития ишемической болезни сердца (ИБС) или инсульта атеросклероз имеет длительную латентную фазу, и оценка субклинического атеросклероза может быть полезна для прогнозирования клинически значимого заболевания и проведения своевременных профилактических мероприятий.

Внедрение неинвазивных методов визуализации открыло перспективы для выявления атеросклероза в бессимптомных популяциях, в т.ч. для индивидуальной оценки реализации "необъясненных" факторов атеросклероза. Ультразвуковое исследование сосудов рассматривается на сегодняшний день как информативный и доступный метод диагностики атеросклероза, в том числе на субклиническом этапе его развития [8].

Данные о значимости атеросклероза сонных артерий для прогнозирования СС риска, об ассоциациях между атеросклерозом сонных и коронарных артерий накапливаются с начала 90-х годов. Субклинический атеросклероз сонных артерий на сегодняшний день признан независимым предиктором СС смерти [9, 10]. Кроме того, накапливаются данные о прогностической значимости в отношении развития СС событий ультразвуковых маркеров атеросклероза бедренных артерий [10].

Данный обзор посвящен неинвазивным ультразвуковым методам оценки доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий. Ультразвуковые маркеры атеросклероза рассмотрены с позиции их ассоциации с традиционными факторами риска, способности улучшать прогностическую ценность имеющихся шкал оценки риска, а также возможности влиять на исходы. Прогностическая значимость маркеров рассмотрена в рамках первичной профилактики среди представителей общей популяции, среди лиц высокого риска, а также с позиции количественного индикатора степени атеросклеротического поражения или способности выступать в качестве суррогатного маркера сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий

Следует принять во внимание, что потенциал ультразвуковых маркеров субклинического атеросклероза преимущественно распространяется на лиц молодого и среднего возраста, так как лица старше 65 лет, согласно шкале SCORE, относятся к категории как минимум высокого риска, при котором, в отличие от меньшего риска, медикаментозная профилактическая терапия показана вне зависимости от степени выраженности периферического атеросклероза [2].

Данные о распространенности атеросклероза значительно варьируют от популяции к популяции, что может быть связано как различиями в методических подходах, так и разным набором факторов риска в отдельных популяциях [11]. Так, в итальянской популяции 40-69 лет частота атеросклероза сонных артерий составляет 29,3% у мужчин и 18,7% у женщин [12], при этом в японской популяции 60-69 лет — 57,4% и 44,9% соответственно [13]. В норвежской популяции распространенность атеросклероза сонных артерий выявляли у 55,4% мужчин и 44,8% женщин в возрасте 25-84 лет [14]. В России на сегодняшний день эпидемиологические данные получены только для томской популяции, в которой распространенность атеросклероза сонных артерий среди лиц мужского пола в возрасте 45-64 лет составляет 62%, среди женщин — 37,8% [15]. Литературные данные о популяционной частоте атеросклероза бедренных артерий в России найдены не были.

В проспективном когортном исследовании PESA, начавшемся в 2010г, одновременно оценивалась распространенность каротидного и подвздошно-бедренного атеросклероза среди асимптомных лиц в возрасте 40-54 лет (4184 чел.) [16]. Частота феморального атеросклероза, составившая 53% и 29%, соответственно, у мужчин и женщин, достоверно превысила частоту каротидного атеросклероза, достигшую 36 и 24%, соответственно. Стоит заметить, что атеросклероз как в подвздошно-бедренных, так и в сонных артериях встречался уже в возрасте 40-44 лет: у 37% и 28% мужчин и у 20% и 19% женщин, соответственно.

Согласно исследованию PESA, около 30% лиц умеренного СС риска по шкале SCORE имеют атеросклероз сонных артерий и около 40% — атеросклероз подвздошно-бедренных артерий [16]. Обращает на себя внимание недавно опубликованный анализ подгруппы участников исследования PESA, в котором выявлена высокая распространенность каротидного и подвздошно-бедренного атеросклероза среди лиц без традиционных факторов риска (4181 чел. в возрасте 45±4 года): 22,7% и 30,1%, соответственно. Причем наблюдалась линейная зависимость между уровнем холестерина низкой плотности (ХС-ЛПНП) и частотой субклинического атеросклероза в пределах невысоких показателей ХС-ЛПНП: от 11% при ХС-ЛПНП в пределах 1,5-1,8 ммоль/л до 64% при ХС-ЛПНП 3,9-4,1 ммоль/л [17]. В когортном исследовании Уразалиной С.Ж. и др. (2012) было показано, что среди лиц с низким и средним риском по шкале SCORE атеросклеротические бляшки (АСБ) в сонных артериях выявляются у 56,8% женщин и у 67,1% мужчин [18].

Приведенные данные свидетельствуют о высокой, но не тотальной распространенности атеросклероза

сонных и бедренных артерий в популяции лиц среднего возраста, а также среди лиц низкого и умеренного риска, что свидетельствует о высоком потенциале использования ультразвуковых методов поиска субклинического атеросклероза в указанной популяции.

Ультразвуковые маркеры атеросклероза сонных артерий

Оценка ТИМ. Метод измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) был разработан в середине 80-х годов [5]. Интерес к оценке ТИМ как маркера раннего атеросклероза особенно вырос в 2000-х годах, когда он показал себя как независимый предиктор развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта: сначала в отдельных проспективных исследованиях [19, 20], а затем и в мета-анализе [21]. Ассоциация с развитием ССЗ была получена для лиц без ранее перенесенных ССЗ и сохранялась вне зависимости от традиционных факторов риска. Однако с накоплением данных стало понятно, что ТИМ не несет в себе существенно новую прогностическую ценность по сравнению, например, с Фрамингемской шкалой оценки риска, являющейся высоковоспроизводимой в отличие от ТИМ [22-24].

Использование ТИМ как суррогатного маркера динамики атеросклероза на фоне медикаментозной терапии также оказалось неоднозначным. Так, в исследовании ENHANCE оценивалась эффективность терапии симвастатином в комбинации с эзетролом по сравнению с монотерапией симвастатином [25]. В качестве конечной точки была динамика ТИМ. Несмотря на значимое снижение уровня ХС-ЛПНП и С-реактивного белка на фоне комбинированной терапии, изменения ТИМ выявлены не были. Одной из обсуждаемых причин отсутствия преимуществ у комбинированной терапии была ~~не~~ низкая информативность ТИМ для оценки прогрессирования атеросклероза ввиду вариабельности методики измерения ТИМ и более высокой связи ТИМ с не атеросклеротическими процессами [25].

На сегодняшний день пришло понимание того, что ТИМ в первую очередь отражает либо гипертрофию гладкой мускулатуры медии, развивающуюся на фоне артериальной гипертензии, [5] и/или возраст-ассоциированное утолщение интимы и медии [26]. Согласно последним европейским рекомендациям по профилактике СС заболеваний в клинической практике, определение ТИМ сонных артерий не рекомендуется при оценке СС риска (класс рекомендаций III, уровень доказательности — А) [2]. Вероятно, неверно будет утверждать, что ультразвуковой маркер ТИМ для оценки атеросклероза не имеет места. Для детей и молодых людей (в возрасте до 35 лет) ввиду, в большинстве случаев, отсутствия у них АСБ измерение ТИМ остается актуальным методом оценки изменений сосудистой стенки [5].

Маркеры АСБ. В отличие от ТИМ, АСБ отражает более позднюю стадию атерогенеза, которая включает в себя воспаление, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, пролиферацию гладкомышечных клеток [27]. При ультразвуковом исследовании артерий АСБ определяют как фокальное утолщение стенки сосуда, превышающее на 0,5 мм или более чем на 50% толщину окружающих участков стенки сосуда, или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа, более чем на 1,5 мм выступающее в просвет сосуда [8].

Связь АСБ сонных артерий с традиционными факторами риска атеросклероза показана в ряде исследований [28]. В исследовании больных с семейной гиперхолестеринемией, для которых характерно ранее развитие атеросклеротического процесса, было показано, что именно ультразвуковые маркеры, характеризующие АСБ сонных артерий (количество бляшек, суммарная высота бляшек, степень стеноза артерий), более информативны для оценки СС риска, чем ТИМ [29].

Мета-анализ 11 популяционных исследований (KIHD, Роттердамское исследование, MDCS, CAPS, CHS, Tromso, CCCC, NOMAS, ARIC, MESA), включивший анализ 54336 чел., показал, что выявление АСБ в сонных артериях по сравнению с ТИМ сонных артерий имеет значимо более высокую диагностическую точность для прогнозирования развития ИМ в будущем (AUC 0,64 против 0,61, ОШ диагностического теста 1,35; 95% ДИ 1,1-1,82, p=0,04) [30]. Чувствительность метода определения АСБ в сонных артериях для прогнозирования развития ИМ составила 65%, специфичность 56%, в то время как чувствительность и специфичность оценки ТИМ 42% и 73%, соответственно. В мета-анализе 27 когортных исследований (4878 чел.), в которых лица с высокой вероятностью наличия ИБС подвергались ультразвуковому исследованию сонных артерий и коронароангиографии, диагностическая точность АСБ для выявления ИБС была также выше, чем точность ТИМ (AUC 0,76 против 0,74), но статистически незначимо (p=0,21) [30]. Полученные результаты обращают внимание на то, что, вероятно, выявление АСБ сонных артерий для определения СС риска играет важную роль именно в общей популяции, что имеет большое практическое значение.

Согласно исследованию MESA, наличие АСБ сонных артерий достоверно улучшает прогнозирование СС событий по сравнению с традиционными факторами риска (c=0,787 против c=0,782, соответственно, p=0,045) [31]. В проспективном исследовании ARIC (13145 чел. в возрасте 45-64 лет) добавление к фрамингемской шкале оценки риска данных о наличии АСБ в сонных артериях значимо улучшало 10-летний прогноз развития СС событий (NRI 17,7%) [23]. Такая же связь была выявлена в исследовании

Framingham Offspring, NRI составил 7,3% [22]. Стоит отметить, что в исследовании ARIC с учетом данных об увеличенной ТИМ и наличии АСБ 23% исследуемых были рестратифицированы из категории умеренного СС риска в низкий или высокий. В группу высокого риска перешли 38,1% рестратифицированных [23].

С учетом представленных выше данных и согласно последним европейским рекомендациям по профилактике СС заболеваний в клинической практике, наличие АСБ в сонных артериях, в отличие от ТИМ, рекомендуется учитывать при оценке СС риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности — B) [2]. Однако остается неясным, в какой мере наличие АСБ меняет СС риск, АСБ какого именно размера является бляшкой, модифицирующей риск.

АСБ со временем увеличиваются, и их рост может происходить в трех направлениях: увеличение толщины, увеличение длины и распространение АСБ по окружности сосуда. Вероятно, для получения более объективной оценки субклинического атеросклероза требуется оценка одновременно нескольких ультразвуковых параметров. Так, в работе Spence JD, et al. (2004) было показано, что суммарная площадь АСБ сонных артерий сильнее коррелирует с традиционными факторами риска, чем максимальная степень стеноза [27]. Если величину суммарной площади АСБ на 53% обеспечивают такие показатели как возраст, пол, систолическое артериальное давление, общий холестерин, курение, гиполипидемическая и гипотензивная терапия, то величину суммарного стеноза — только на 13%.

В исследовании MESA при наблюдении за когортой лиц из 6562 чел. в возрасте 45-84 лет в течение 7,8 лет риск наибольшей прогностической силой обладал **стеноз** ⩾25%, увеличивая риск развития СС событий в 1,65 раза (сравнение было с фактом наличия АСБ и увеличением ТИМ разной локализации). Однако наибольшей прогностической ценностью по сравнению с традиционными факторами риска обладала максимальная ТИМ внутренней сонной артерии (NRI составил 6,8% против 5,0% для АСБ, стенозирующих просвет сосуда ⩾25%) [32].

По данным Sacaguchi M, et al. (1995), у лиц с коронарным атеросклерозом **суммарная высота бляшек (plaque score)** сонных артерий достоверно выше (14,1±9,5), чем у лиц без поражения коронарного русла (4,6±5,9) [33]. Согласно одномоментному исследованию Morito N, et al. (2008) увеличение суммарной высоты бляшек на 1,0 мм коррелирует с увеличением риска наличия коронарного атеросклероза на 36% [34]. В исследовании Ikeda N, et al. (2012) только суммарная высота бляшек в отличие от ТИМ коррелировала с умеренным (23-32) и выраженным (33 и более) поражением коронарного русла по шкале SYNTAX при коррекции на основные факторы риска, при этом чувствительность метода составила 96,1% при суммарной высоте бляшек >5 мм [35]. Проспективных исследований с оценкой диагностических возможностей суммарной высоты бляшек недостаточно. При наблюдении за 214 пациентами с артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, ишемическим инсультом, ИБС или облитерирующим атеросклерозом в течение 16 месяцев относительный риск развития инсульта увеличивался в 9 раз при суммарной высоте бляшек >10 мм [36].

Площадь АСБ сонных артерий сильно коррелирует с традиционными факторами риска атеросклероза, которые объясняют 66% величины этого ультразвукового параметра [6]. Brook RD, et al. в одномоментном исследовании показали, что суммарная площадь АСБ более чувствительный и специфичный маркер значимого атеросклероза коронарных артерий (стенозы ⩾50%), чем С-реактивный белок, индекс коронарного кальция или ТИМ [37].

Spence JD, et al. в проспективном исследовании 1686 чел. с ранним развитием каротидного атеросклероза или перенесенным ранее инсультом, или транзиторной ишемической атакой показали, что при суммарной площади АСБ, соответствующей верхнему квартилю (1,19-6,73 см^2), риск развития ИМ, инсульта или СС смерти в течение ближайших 2,5 лет увеличивался в 3,5 раза независимо от возраста, пола, уровня артериального давления, холестерина, гомоцистеина, курения, наличия сахарного диабета, гиполипидемической и гипотензивной терапии [9]. Эти результаты были валидированы в исследовании Tromso на популяционной выборке из 6226 чел. в возрасте 55-74 лет, наблюдавшихся в течение 6 лет. Было показано, что риск развития ИМ при суммарной площади АСБ, соответствующей верхнему терцилю (>24,6 мм^2 для мужчин и >18,7 мм^2 для женщин), увеличивался в 1,56 и 3,59 раза, соответственно, у мужчин и женщин [38].

Атеросклероз бедренных артерий

В работе Yerly P, et al. (2013) показано, что атеросклероз бедренных артерий ассоциирован с традиционными факторами риска, причем связь сильнее для маркеров, характеризующих АСБ, а не ТИМ бедренных артерий [39]. Согласно исследованию AWHS когорты из 1423 чел. в возрасте 40-59 лет наличие АСБ в бедренных артериях ассоциировано с большей частотой и большим уровнем известных факторов риска атеросклероза [40].

Согласно проспективному исследованию APSIS, в котором в течение трех лет наблюдались пациенты со стабильной стенокардией (809 чел.), увеличение ТИМ и/или наличие АСБ в бедренных артериях ассоциировано с реваскуляризацией коронарных артерий [10].

Литературные данные о попытке рестратификации традиционной шкалы СС риска с учетом ультра-

звуковых маркеров бедренных артерий на сегодняшний день отсутствуют. Однако в исследовании AWHS наличие АСБ в бедренных артериях в 2,58 раза улучшало прогнозирование поражения коронарных артерий, оцениваемого с помощью коронарного кальциевого индекса [40].

Сравнение информативности ультразвуковой оценки сонных и бедренных артерий

Ряд работ свидетельствует о том, что атеросклеротический процесс в сонных и бедренных артериях имеет разное начало [16], скорость прогрессирования и связь с коронарным атеросклерозом. Так, в аутопсийном исследовании Pasterkamp G, et al. (240 артерий 24 чел. в возрасте 80,9±8,9 лет) отсутствовала связь между наличием атеросклероза и степенью стеноза сонных артерий и артерий других бассейнов (бедренных, общих подвздошных, наружных подвздошных и почечных артерий). Была выявлена умеренная корреляция (r=0,41-0,59) между бассейнами по такому ультразвуковому параметру, как относительная площадь АСБ в месте максимального сужения соответствующего сосудистого бассейна [41]. Стоит заметить, что наиболее высокая распространенность атеросклероза была выявлена в бедренных артериях [41].

Несколько исследований свидетельствуют о том, что традиционные факторы риска атеросклероза поразному ассоциируют с атеросклерозом сонных и бедренных артерий [42]. Согласно исследованию AWHS атеросклероз бедренных артерий (наличие одной и более АСБ) сильнее ассоциирует с факторами риска, чем атеросклероз сонных артерий [40].

Исследование аутопсийного материала 100 чел. в возрасте 20-82 лет показало, что атеросклероз в поверхностной бедренной артерии развивается позже, чем в коронарных и сонных артериях, а наличие АСБ в поверхностной бедренной артерии свидетельствует о генерализованном атеросклерозе и повышенном риске коронарной смерти [43].

При наблюдении в течение 10 лет (исследование CAFES-CAVE) популяционной выборки относительно здоровых лиц (13221 чел.), без ССЗ в анамнезе, сахарного диабета, метаболических нарушений и заболеваний почек, наиболее высокая частота СС событий была в группе лиц с наличием АСБ, стенозирующих просвет сосуда на 50% и более, либо в сонных, либо в бедренных артериях, и составила 81,06% [44]. В группе лиц с АСБ, стенозирующими просвет артерий менее чем на 50%, частота событий составила 39,28%; при наличии только увеличенной ТИМ (ТИМ >1,0 мм) — 8,6%; при ТИМ ⩽1,0 мм — 0,13%. Различия между предсказательной способностью атеросклероза сонных и бедренных артерий авторами выявлены не были. Было показано, что сканирование сразу сонных и бедренных артерий позволяет предсказывать на 14% больше событий, чем сканирование только одного бассейна [44].

В исследовании AWHS была выявлена большая связь между наличием АСБ бедренных артерий и повышенным коронарным кальциевым индексом, чем для сонных артерий [40]. При сравнении в одномоментном исследовании больных ИБС с лицами, соответствующими больным по всем основным факторам риска, достоверно выше были параметры, характеризующие атеросклероз бедренных артерий (преимущественно маркеры АСБ), при отсутствии различий по параметрам сонных артерий [45].

В исследовании Held C, et al. (2001), было показано, что ультразвуковые маркеры атеросклероза сонных и бедренных артерий обладают разной предсказательной способностью: маркеры АСБ сонных артерий прогнозируют развитие СС смерти или ИМ, в то время как маркеры бедренных артерий — ревакуляризацию коронарных артерий [10].

Различия в каротидном и феморальном атеросклерозе наводят на мысль о необходимости оценивать не только каротидный бассейн для улучшения оценки СС риска, как это рекомендовано в европейских рекомендациях [2], но и феморальный.

Маркеры прогрессирования атеросклероза

Ряд исследований свидетельствует о том, что скорость прогрессирования ТИМ ассоциирована с факторами СС риска, коронарным атеросклерозом [46], развитием острых СС событий [2, 47]. Однако в метаанализе PROG-IMT выявлено, что прогрессирование средней ТИМ, оцениваемой в стандартном месте, по задней стенке дистальной трети общей сонной артерии, не является маркером развития СС событий [48]. В IMPROVE прогрессирование ТИМ в течение 15 месяцев независимо от традиционных факторов риска ассоциировало с риском развития СС событий [46]. Результат интересен тем, что в исследовании был использован новый подход к оценке ТИМ. Исходно и в конце наблюдения оценивали максимальную ТИМ на протяжении общей и внутренней сонной артерий. Разницу между этими показателями и сопоставляли с частотой событий.

Данные о скорости прогрессирования АСБ в сонных и бедренных артериях и ее роли в прогнозировании СС риска ограничены. Согласно проспективному исследованию Spence JD, et al (2002), на прогрессирование АСБ (увеличение площади) достоверно влияют только возраст, повышенный уровень общего холестерина и мужской пол и не оказывают влияния, например, такие факторы риска, как курение, артериальное давление и сахарный диабет [9]. Согласно вышеупомянутому исследованию CAFES-CAVE, чем выше степень выраженности атеросклероза исходно, тем быстрее он прогрессирует: в течение 10-летнего

наблюдения из группы лиц с увеличенной ТИМ 16,3% перешли в группу более выраженного атеросклероза сонных артерий, из группы лиц с АСБ 42,7% пациентов оказались в группе лиц с бляшками, стенозирующими просвет артерии на 50% и более [44]. При 6 месячном наблюдении больных ИБС было показано, что увеличение толщины АСБ в сонной артерии на 0,1 мм ассоциировано с увеличением риска развития СС события в 1,21 раза [46]. При увеличении площади АСБ более чем на 0,05 см^2 за 2,5 года риск развития ИМ, инсульта или СС смерти увеличивается в 2,1 раза по сравнению с отсутствием прогрессирования АСБ [9].

Требуются дополнительные исследования скорости прогрессирования как каротидного, так и феморального атеросклероза, ее потенциала в оценке СС риска и эффективности терапии.

Заключение

Выявление атеросклероза на ранних стадиях его развития с помощью ультразвукового сканирования меняет идеологию лечения атеросклероза на непосредственное “лечение артерий, а не факторов риска” [49]. Результаты имеющихся на сегодняшний день исследований свидетельствуют о том, что для прогнозирования СС риска ультразвуковые маркеры АСБ более значимы, чем ТИМср, что и отражено в последних клинических рекомендациях. Однако открытым остается вопрос, в какой мере наличие АСБ меняет СС риск, АСБ какого именно размера является бляшкой, модифицирующей риск.

Одновременно с этим накапливаются данные о, возможно, большей информативности ультразвуковых параметров атеросклероза бедренных артерий по сравнению с сонными для прогнозирования СС риска. Мультифокальный ультразвуковой подход, с оценкой как каротидного, так и феморального атеросклероза, вероятно, позволит улучшить прогностическую ценность ультразвукового исследования сосудов для оценки СС риска.

Большой потенциал для улучшения стратификации СС риска имеет ультразвуковая оценка скорости прогрессирования атеросклероза как сонных, так и бедренных артерий.

Как пишет Nambi V, et al. (2017), наступило “время делать селфи” [50]. Дополнение традиционных факторов риска данными неинвазивной визуализации сосудов, новыми биомаркерами и генетическими маркерами, вероятно, поможет персонализировать оценку СС риска.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Hulten E, Villines TC, Cheezum MK, et al. Calcium score, coronary artery disease extent and severity, and clinical outcomes among low Framingham risk patients with low vs high lifetime risk: results from the CONFIRM registry. J Nucl Cardiol. 2014 Feb;21(1):29-37; quiz 38-9. doi:10.1007/s12350-013-9819-7.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016 Sep;252:207-74. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
3. Romanens M, Mortensen MB, Sudano I, et al. Extensive carotid atherosclerosis and the diagnostic accuracy of coronary risk calculators. Prev Med Rep. 2017 Mar 14;6:182-6. doi:10.1016/j.pmedr.2017.03.006.
4. Polonsky TS, Greenland P. CVD screening in low-risk, asymptomatic adults: clinical trials needed. Nat Rev Cardiol. 2012 Oct;9(10):599-604. doi:10.1038/nrcardio.2012.114.
5. Spence JD. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque–patient management, genetic research, and therapy evaluation. Nat Clin Pract Neurol. 2006 Nov;2(11):611-9. doi:10.1038/ncpneuro0324.
6. Spence JD, Barnett PA, Bulman DE, et al. An approach to ascertain probands with a non-traditional risk factor for carotid atherosclerosis. Atherosclerosis. 1999 Jun;144(2):429-34.
7. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. JAMA. 1999 Feb 24;281(8):727-35.
8. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290-6. doi:10.1159/000343145.
9. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. Stroke. 2002 Dec;33(12):2916-22.
10. Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. Eur Heart J. 2001 Jan;22(1):62-72. doi:10.1053/euhj.1999.2006.
11. Thorsson B, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, et al. Population distribution of traditional and the emerging cardiovascular risk factors carotid plaque and IMT: the REFINE-Reykjavik study with comparison with the Tromsø study. BMJ Open. 2018 May 31;8(5):e019385. doi:10.1136/bmjopen-2017-019385.
12. Willeit J, Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study. Arterioscler Thromb. 1993 May;13(5):661-8.
13. Mannami T, Konishi M, Baba S, et al. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. Stroke. 1997 Mar;28(3):518-25.
14. Vikan T, Johnsen SH, Schirmer H, et al. Endogenous testosterone and the prospective association with carotid atherosclerosis in men: the Tromsø study. Eur J Epidemiol. 2009;24(6):289-95. doi:10.1007/s10654-009-9322-2.
15. Zhernakova YV, Kaveshnikov VS, Serebriakova VN, et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. Systemic Hypertension. 2014; 4: 37-42. (In Russ.) Жернакова Ю. В., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. Системные гипертензии. 2014; 4: 37-42.
16. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. Circulation. 2015 Jun 16;131(24):2104-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310.
17. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. J Am Coll Cardiol. 2017 Dec 19;70(24):2979-91. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.024.
18. Urazalina SJ, Semenova AE, Sergienko IV, et al. Subclinical atherosclerosis as cardiovascular events risk factor. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012; 11: 3: 82-6. (In Russ.) Уразалина С. Ж., Семенова А. Е., Сергиенко И. В., и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11: 3: 82-6.
19. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. Eur Heart J. 2002 Jun;23(12):934-40. doi:10.1053/euhj.2001.2965.
20. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). Stroke. 2006 Jan;37(1):87-92. doi:10.1161/01.STR.0000196964.24024.ea.

21. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2007 Jan 30;115(4):459-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
22. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. N Engl J Med. 2011 Jul 21;365(3):213-21. doi:10.1056/NEJMoa1012592.
23. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol. 2010 Apr 13;55(15):1600-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.075.
24. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. JAMA. 2012 Aug 22;308(8):796-803. doi:10.1001/jama.2012.9630.
25. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2008 Apr 3;358(14):1431-43. doi:10.1056/NEJMoa0800742.
26. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010 Feb;30(2):177-81. doi:10.1161/ATVBAHA.108.173609.
27. Spence JD, Hegele RA. Noninvasive phenotypes of atherosclerosis: similar windows but different views. Stroke. 2004 Mar;35(3):649-53. doi:10.1161/01.STR.0000116103.19029.DB.
28. de Barros IL, Costa L, Bezerra B, et al. Predictors of subclinical carotid atherosclerosis in middle-aged women. PLoS One. 2018 May 23;13(5):e0197582. doi:10.1371/journal.pone.0197582.
29. Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, et al. Ultrasound markers that describe plaques are more sensitive than mean intima-media thickness in patients with familial hypercholesterolemia. Ultrasound Med Biol. 2012 Mar;38(3):417-22. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2011.11.014.
30. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2012 Jan;220(1):128-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
31. Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circ Cardiovasc Imaging. 2015 Jan;8(1). pii:e002262. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002262.
32. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. J Am Heart Assoc. 2013 Apr 8;2(2):e000087. doi:10.1161/JAHA.113.000087.
33. Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, et al. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. Ultrasound Med Biol. 2003 Mar;29(3):367-71.
34. Morito N, Inoue Y, Urata M, et al. Increased carotid artery plaque score is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease. J Cardiol. 2008 Feb;51(1):25-32. doi:10.1016/j.jjcc.2007.09.003.
35. Ikeda N, Kogame N, Iijima R, et al. Carotid artery intima-media thickness and plaque score can predict the SYNTAX score. Eur Heart J. 2012 Jan;33(1):113-9. doi:10.1093/eurheartj/ehr399.
36. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al. Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). Stroke. 1995 Oct;26(10):1781-6.
37. Brook RD, Bard RL, Patel S, et al. A negative carotid plaque area test is superior to other noninvasive atherosclerosis studies for reducing the likelihood of having underlying significant coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006 Mar;26(3):656-62. doi:10.1161/01.ATV.0000200079.18690.60.
38. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. Stroke. 2007 Nov;38(11):2873-80. doi:10.1161/STROKEAHA.107.487264.
39. Yerly P, Rodondi N, Viswanathan B, et al. Association between conventional risk factors and different ultrasound-based markers of atherosclerosis at carotid and femoral levels in a middle-aged population. Int J Cardiovasc Imaging. 2013 Mar;29(3):589-99. doi:10.1007/s10554-012-0124-3.
40. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHS Study. J Am Coll Cardiol. 2016 Mar 22;67(11):1263-74. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.056.
41. Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hillen B, et al. Is plaque formation in the common carotid artery representative for plaque formation and luminal stenosis in other atherosclerotic peripheral arteries? A post mortem study. Atherosclerosis. 1998 Mar;137(1):205-10.
42. Protogerou AD, Fransen J, Zampeli E, et al. The Additive Value of Femoral Ultrasound for Subclinical Atherosclerosis Assessment in a Single Center Cohort of 962 Adults, Including High Risk Patients with Rheumatoid Arthritis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. PLoS One. 2015 Jul 31;10(7):e0132307. doi:10.1371/journal.pone.0132307.
43. Dalager S, Falk E, Kristensen IB, et al. Plaque in superficial femoral arteries indicates generalized atherosclerosis and vulnerability to coronary death: an autopsy study. J Vasc Surg. 2008 Feb;47(2):296-302. doi:10.1016/j.jvs.2007.10.037.
44. Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). Atherosclerosis. 2001 Jun;156(2):379-87.
45. Ershova AI, Meshkov AN, Shalnova SA, et al. Ultrasound parameters of carotid and femoral atherosclerosis in patients with coronary heart disease. Profilakticheskaya meditsina. 2014;17(6):56-63. (In Russ.) Ершова А. И., Мешков А. Н., Шальнова С. А. и др. Ультразвуковые параметры атеросклероза сонных и бедренных артерий у больных ИБС. Профилактическая медицина. 2014;17(6):56-63.
46. Hirano M, Nakamura T, Kitta Y, et al. Short-term progression of maximum intima-media thickness of carotid plaque is associated with future coronary events in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis. 2011 Apr;215(2):507-12. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.014.
47. Baldassarre D, Veglia F, Hamsten A, et al. Progression of carotid intima-media thickness as predictor of vascular events: results from the IMPROVE study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 Sep;33(9):2273-9. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301844.
48. Lorenz MW, Gao L, Ziegelbauer K, et al. Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk - Results from the PROG-IMT collaboration. PLoS One. 2018 Apr 12;13(4):e0191172. doi:10.1371/journal.pone.0191172.
49. Spence JD. Recent advances in pathogenesis, assessment, and treatment of atherosclerosis. F1000Res. 2016 Jul 28;5. doi:10.12688/f1000research.8459.1.
50. Nambi V, Bhatt DL. Primary Prevention of Atherosclerosis: Time to Take a Selfie? J Am Coll Cardiol. 2017 Dec 19;70(24):2992-4. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.068.

АНТИСМЫСЛОВЫЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА — КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ПОКОЛЕНИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛИПИДСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Афанасьева О. И., Ежов М. В., Покровский С. Н.

Разработка инновационных биотехнологических препаратов на основе гуманизированных или полностью человеческих моноклональных антител или антисмысловых олигонуклеотидов открыло новую эру в лечении нарушений липидного обмена. Высокая эффективность таких биологических лекарств, воздействующих на ключевые звенья липидного обмена: апобелок B100, апобелок(а), апобелок CIII, пропротеин-конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, антипоэтин-подобный белок 3, открывает перспективу коррекции тяжелых или статин-резистентных форм дислипидемий, с возможностью достичь практически полной ремиссии заболевания. Однако, доказательство безопасности препаратов антисмысловых олигонуклеотидов, требует дополнительных обширных и продолжительных клинических исследований. Такие лекарства могут применяться у пациентов с орфанными заболеваниями или тяжелыми нарушениями липидного обмена, не имеющими альтернативного лечения. Напротив, препараты на основе человеческих моноклональных антител благодаря доказанной в рамках обширных программ клинических исследований безопасности начинают активно использоваться.

Внедрение новых поколений биологических препаратов в клиническую практику, дает врачам дополнительные возможности снижения сердечно-сосудистого риска у больных с тяжелыми и сложными нарушениями липидного обмена.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):99–109
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-99-109

Ключевые слова: антисмысловые олигонуклеотиды, терапевтические антитела, гиперлипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, гиполипидемическая терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Афанасьева О. И.* — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Ежов М. В. — д.м.н., в.н.с. отдела атеросклероза института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Покровский С. Н. — профессор, д.б.н., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): afanasieva.cardio@yandex.ru

2'MOE — химерная конструкция содержащая 2'-О-метоксиэтил/тиофосфатную модификацию олигонуклеотидов, ANGPTL3 — ангиопоэтин-подобный белок, LNA — модификация — Locked Nucleic Acids ковалентно замкнутые нуклеиновые кислоты, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, RISC — RNA Induced Silencing Complex — РНКазаН подобная эндонуклеаза, состоящая из нескольких субъединиц, расщепляющая двуцепочечную РНК в цитоплазме, апоB100 — апобелок B100, апоCIII — апобелок CIII, АСО — антисмысловые олигонуклеотиды, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КИ — клинические исследования, киРНК — короткие интерферирующие РНК, Лп(а) — липопротеид(а), МкАт — моноклональные антитела, мРНК — матричная (информационная) РНК, ОР — относительный риск, РНКазаН — эндонкулеаза (РНКаза), расщепляющая двуцепочечную РНК в ядре клетки, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности.

Рукопись получена 29.06.2018
Рецензия получена 04.07.2018
Принята к публикации 11.07.2018

ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES AND THERAPEUTICAL MONOCLONAL ANTIBODIES AS A BASEMENT FOR NOVEL BIOLOGICAL LIPIDLOWERING DRUGS

Afanasieva O. I., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.

Development of innovational biotechnological medications based on humanized or completely human monoclonal antibodies or antisense oligonucleotides has opened a novel epoque in lipid disorders treatment. High efficacy of such biological drugs influencing the main chains of lipid metabolism (apoprotein B100, apoprotein (a), apoprotein CIII, proprotein-convertase subtilisin-kexin type 9, antipoetin like protein 3) does open a perspective for correction of severe and statin-resistant forms of dyslipidemias, with a possibility to achieve almost complete remission of the disease. However, the evidence of safety of antisense oligonucleotides drugs demands for broader investigation. Such drugs might be used in patients with orphan diseases or serious lipid disorders, not having alternative treatment. Vice versa, the drugs based on the human monoclonal antibodies thank to evidence are started to be in clinical use at the moment.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):99–109
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-99-109

Key words: antisense oligonucleotides, therapeutical antibodies, hyperlipidemia, cardiovascular diseases, hypolipidemic therapy.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Afanasieva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

Несмотря на успехи кардиологии, использование агрессивной гиполипидемической терапии современными поколениями статинов, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти во всем мире. Разработка инновационных биотехнологических препаратов на основе гуманизированных или полностью человеческих моноклональных антител и антисенс-терапии открыло новую

эру в лечении атеросклероза и нарушений липидного обмена. Использование биотехнологических подходов сделало возможным создание новых, эффективных и безопасных препаратов для коррекции тяжелых или статин-резистентных форм дислипидемий, открывающих перспективы практически полной ремиссии заболевания.

Препараты на основе антисмысловых олигонуклеотидов (АСО)

Изначально центральная догма молекулярной биологии была сформулирована как “ДНК-РНК-белок”. Такая последовательность передачи информации позволяет воздействовать на биосинтез белковых продуктов путем воздействия и изменения структуры информационной (матричной) РНК (мРНК). Антисенс-терапия — метод лечения, основанный на ингибировании синтеза белка, участвующего в развитии заболевания, путем блокирования трансляции его мРНК с помощью комплементарных к ней коротких нуклеотидных последовательностей. В данном обзоре АСО определяются как олигонуклеотиды длиной от 8 до 50 нуклеотидов, которые целиком или частично связываются с мРНК по принципу комплементарности Ватсона-Крика и препятствуют дальнейшей трансляции мРНК в белок (рис. 1). По количеству цепей и механизму действия такие препараты принято подразделять на два класса — (1) одноцепочечные АСО, действующие через РНКазуН в ядре клетки и (2) двуцепочечные олигонуклеотидные последовательности коротких интерферирующих РНК (киРНК), действующие по механизму РНК-интерференции через комплекс RISC в цитоплазме.

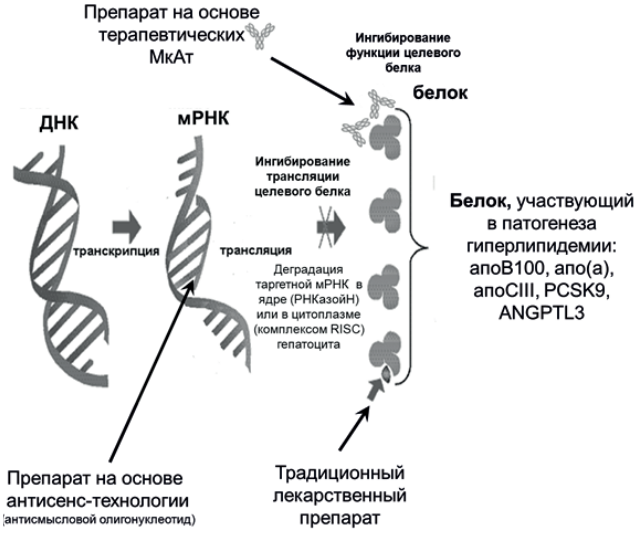


Рис. 1. Принцип действия инновационных биологических лекарственных препаратов на основе терапевтических МкАт и АСО.

Примечание: адаптировано из [56].

Сокращения: PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилизин кексинового типа 9, апоВ100 — апобелок В100, апо(а) — апобелок(а), апоСIII — апобелокСIII, ANGPTL3 — ангиопоэтин-подобный белок 3, МкАт — моноклональные антитела, мРНК — матричная (информационная) РНК, РНКазаН — эндонуклеаза, расщепляющая двуцепочечную РНК в ядре клетке, RISC — RNA Induced Silencing Complex — РНКазаН подобная нуклеаза, состоящая из нескольких субъединиц, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Несмотря на то, что принципы технологии АСО предложены в конце 60-х годов прошлого века, активное развитие данного направления применительно к созданию новых поколений лекарственных препаратов началось относительно недавно. До клинического применения дошли только несколько препаратов, однако в разработке и на разных стадиях клинических исследований (КИ) находятся более 40 новых лекарственных препаратов на основе АСО.

Липидный обмен человека регулируется многими генами, большинство из которых могут являться потенциальными мишенями для “антисмысловой” терапии [1, 2]. В настоящее время разрабатываются препараты, направленные на гены, кодирующие апобелки, ферменты липидного обмена и белки-транспортеры липидов, а также микроРНК, участвующие в процессах регуляции липидного обмена [3, 4]. В настоящем обзоре рассматриваются только те препараты, которые успешно прошли все стадии доклинических испытаний и в настоящее время находятся на различных стадиях КИ или разрешены к применению (табл. 1).

АСО для снижения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП). Фактически единственным препаратом АСО, в настоящее время вышедшим в клиническую практику и одобренным Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов является препарат АСО второго поколения — 20-звенный 2’МОЕ химерный олигонуклеотид — мипомерсен (торговое название “Kinamro”, Ionis Pharmaceuticals Inc, США (ранее “Isis Pharmaceuticals Inc”), блокирующий синтез апобелкаВ100 (апоВ100). Было проведено 4 рандомизированных, двойных слепых, плацебо контролируемых, многоцентровых КИ III фазы влияния 200 мг мипомерсена, вводимого еженедельно в течение 26 нед. совместно с другими липид-снижающими препаратами пациентам с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии (СГХС), гетерозиготной СГХС, у пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС) и высоким сердечно-сосудистым риском и пациентов с тяжелой гетерозиготной ГХС на фоне максимально переносимых доз липид-снижающих препаратов [5, 6]. Применение мипомерсена снижало уровень апобелкаВ100 (апоВ100) на 27%, ХС-ЛНП на 25%, липопротеида(а) (Лп(а)) на 31% и триглицеридов (ТГ) на 17% [7].

На сегодняшний день препарат используется в качестве вспомогательной терапии для лечения пациентов с гомозиготной формой СГХС. Эффективность мипомерсена в педиатрии (возраст от 12 до 18 лет) для снижения апоВ100 и ХС-ЛНП у паци-

Таблица 1

Новые биологические гиполипидемические препараты (статус июнь 2018г)

Препарат/ фирма разработчик или производитель	Целевая молекула	Структура	Механизм действия	Вероятность “off target” эффекта	Эффективность (снижение %)	Частота введения	Применение или стадия КИ
Пралуент (алирокумаб)/ Sanofi US and Regeneron Pharmaceuticals. Inc., США	PCSK9	человеческие МкАт IgG1	Ингибирует активность фермента в плазме	средняя	60% ХС ЛНП	подкожное введение еженедельно или дважды в месяц	разрешено к применению в России, Европе, США
Репата (эволокумаб)/Амжен, США		человеческие МкАт IgG2					
Эвинакумаб/Regeneron Pharmaceuticals Inc, США	ANGPTL3	человеческие МкАт	Связывает белок в плазме		76% ТГ	внутривенное или подкожное введение	III фаза
Кинамро (мипомерсен)/ Ionis Pharmaceuticals Inc, США	апоB100	АСО 2’-МОЕ гапмер	Блокирует синтеза белка в клетке на уровне трансляции мРНК через РНКазуН	высокая	60% ХС ЛНП	подкожное введение еженедельно	разрешено к применению в США
IONIS-APO(a)$_{Rx}$ и IONIS-APO(a)L$_{Rx}$/Ionis Pharmaceuticals Inc, США	апо(а)				90% Лп(а)		IIa фаза
апоCIII (Воланесорсен)/Ionis Pharmaceuticals Inc, США	апоCIII				60% ХС ЛНП		II фаза
IONIS- ANGPTL3-L$_{Rx}$/Ionis Pharmaceuticals Inc, США	ANGPTL3				60% ХС ЛНП		I фаза
Инклизиран/Alnylam Pharmaceuticals Inc, США	PSCK9	киРНК	Блокирует синтез белка в клетке на уровне трансляции мРНК по механизму РНК интерференции с образование комплекса RISC	высокая	50% ХС ЛНП	подкожное введение дважды в год	III фаза

Примечание: адаптировано из Nordestgaard [43].

Сокращения: PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилизин кексинового типа 9, апоB100 — апобелок B100, апо(а) — апобелок(а), апоCIII — апобелокCIII, ANGPTL3 — ангиопоэтин-подобный белок 3, МкАт — моноклональные антитела, IgG1 — иммуноглобулины G 1 изотипа, IgG2 — иммуноглобулины G 2 изотипа, АСО — антисмысловой олигонуклеотид, 2’-МОЕ — гапмер-химерная конструкция содержащая 2’-О-метоксиэтил/тиофосфатную модификацию олигонуклеотидов, мРНК — матричная РНК, киРНК — короткая интерферирующая РНК, РНКазаН — эндонуклеаза, расщепляющая двуцепочечную РНК в ядре клетки, RISC — RNA induced silencing complex — РНКазаН подобная нуклеаза, состоящая из нескольких субъединиц, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

ентов с гомозиготной формой СГХС недавно показали при проведении “post-hoc” анализа данных III фазы КИ [8]. Промежуточные результаты долгосрочного исследования эффективности и безопасности 200 мг мипомерсена в течение 104 нед. показали стабильное уменьшение концентрации ХС-ЛНП на 28% начиная от 26 нед. до окончания наблюдения [9], преимущественно воздействуя на наиболее атерогенные подфракции мелких плотных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [10]. Окончательные результаты оценки эффективности мипомерсена у 104 больных, получавших терапию более 12 мес. продемонстрировали значимое (с 64% до 10% пациентов или 25,7 до 3,9 случаев на 1000 пациентов-месяцев, относительный риск (ОР) 0,053 (95% доверительный интервал (ДИ), 0,016-0,168), p<0,0001) снижение сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, реваскуляризация миокарда и нефатальный ишемический инсульт [11]. Препарат не разрешен для применения в Европе и России.

Другой перспективной мишенью для воздействия на уровень ХС-ЛНП может служить пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). PCSK9 синтезируется в печени, почках и тонкой кишке и играет важную роль в липидном обмене за счет регуляции деградации ЛНП рецептора в печени. Первые результаты о высокой эффективности препарата АСО второго поколения против PCSK9 [12] и создание еще более эффективных препаратов коротких АСО третьего поколения, содержащих LNA-модификацию были опубликованы более 10 лет назад [13]. Не менее обнадеживающие результаты были получены и при исследовании 14-звенного LNA-модифицированного олигонуклеотида против PSCK9 у приматов и человека. Полученный эффект 50% снижения ХС-ЛНП на фоне хорошей переноси-

мости препарата, отсутствия токсичности и повышения уровня печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) делало препарат перспективным для лечения статинрезистентных больных [14]. Однако разработка АСО к PCSK9 проводившаяся в компании "Santaris Pharma A/S", Дания (в настоящее время компания "Roche", Швейцария"), была прекращена в ходе КИ I фазы в 2011 году [5]. Одно из возможных объяснений прекращения испытаний связано с побочными эффектами от введения препарата [15]. Также I фаза КИ АСО к PCSK9 была прекращена "Bristol Myers Squibb", США в 2010 году.

Наиболее перспективным оказался подход с использованием механизма РНК-интерференции на основе киРНК встроенных в липидную наночастицу, облегчающую доставку препарата "ALN-PCS" (Alnylam Pharmaceuticals, США). Высокая эффективность для снижения уровня PCSK9 и ХС-ЛНП была продемонстрирована на мышах, крысах и приматах. При этом у обезьян однократное внутривенное введение препарата киРНК, приводило к быстрому, долговременному (до 3 нед.) и обратимому снижению уровня PCSK9 и ХС-ЛНП в плазме [16]. По результатам I фазы КИ на 32 здоровых добровольцах с уровнем ХС-ЛНП выше 3 ммоль/л внутривенное введение препарата "ALN-PCS" приводило к дозозависимому снижению уровней PCSK9 и ХС-ЛНП в плазме (70% и 40% на максимальной дозе, соответственно). Продолжительность действия препарата составила 2-3 нед. после введения [17].

Конъюгирование киРНК с N-ацетилгалактозамином, обеспечивающим сродство к асиалогликопротеиновым рецепторам гепатоцитов [18], а также введение дополнительных химических модификаций, повышающих его стабильность, позволило разработать еще более эффективный и безопасный препарат, получивший название "Инклизиран".

В последнее время фирма "Alnylam Pharmaceuticals", США провела еще одно КИ I фазы с подкожным ведением ALN-PCS, которое продемонстрировало устойчивое снижение PCSK9 и ХС-ЛНП в течение 180 дней после однократной инъекции [19]. Разовое введение инклизирана в дозе 300 мг и выше, так же как и ежемесячное (300 мг) или раз в 2 нед. (125 мг) введение препарата приводили к значимому (на 84% и 60%) снижению уровня циркулирующих PCSK9 и ХС-ЛНП через 84 дня после инъекции первой дозы [19].

В КИ фазы II ORION-1 показан выраженный гиполипидемический эффект при введении в дозах до 300 мг инклизирана 1 раз в 3 мес. подкожно. Снижение концентрации ХС-ЛНП было дозозависимым: на 41,9% после первой дозы и на 52,6% после повторной дозы [20]. В настоящее время планируются несколько КИ III фазы по оценке эффективности снижения липидов и сердечно-сосудистых исходов с участием около 3600 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или СГХС (открытая база данных о проведении КИ ClinicalTrial.gov).

АСО для снижения концентрации Лп(а). Повышенный уровень Лп(а) является независимым, генетическим фактором риска возникновения и развития атеросклероза различных локализаций, ИБС, ССО и стеноза аортального клапана [21, 22]. Уровень Лп(а) контролируется на генетическом уровне и устойчив к существующим гиполипидемическим препаратам [21]. Такие инновационные препараты, как мипомерсен, алирокумаб и эволокумаб способны незначительно снижать концентрацию Лп(а) на 20-30% [23, 24]. Первые результаты специфического воздействия на уровень апо(а) с использованием АСО у трансгенных мышей появились в 2011г [25]. После введения препарата АСО, направленного на участок мРНК, кодирующий IV крингл 2-го типа (KIV_2) молекулы апо(а), в дозе 50 мг/кг/нед. в течение 6 нед., уровни Лп(а) и апо(а) были снижены на 25 и 19 %, соответственно.

Препарат IONIS-APO$(a)_{Rx}$ — АСО второго поколения ("Ionis Pharmaceuticals Inc", США) находится на II фазе КИ [26]. В настоящее время получены результаты рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого КИ, проведенного на базе 13 исследовательских центров в Канаде, Нидерландах, Германии, Дании и Англии.

В исследование было включено 64 участника с ССЗ и повышенным уровнем Лп(а), 35 из которых получали IONIS-APO$(a)_{Rx}$. В среднем снижение уровня Лп(а) составило 70% за 3 мес. Это было первое КИ, оценивающее специфическое медикаментозное воздействие на концентрацию Лп(а) у пациентов с гиперлипопротеидемией(а) с использованием АСО. Наряду с достоверным снижением Лп(а) в исследовании было отмечено умеренное снижение ХС-ЛНП, апоВ100 и окисленных фосфолипидов, связанных с апоВ и апо(а). Снижение уровня Лп(а) привело к обратимому уменьшению воспалительной активации моноцитов, что подтверждает гипотезу о возможной провоспалительной роли Лп(а) в атерогенезе [27].

Препарат IONIS-APO(a)-L_{Rx} это фактически IONIS-APO$(a)_{Rx}$ конъюгированный с фрагментом N-ацетил-галактозамина (GalNAc3), который обеспечивает адресную и преимущественную доставку препарата в печень, проходит начальные фазы КИ (фаза I/IIa). Опубликованы результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования с включением 58 здоровых добровольцев с исходным уровнем Лп(а) >30 мг/дл [27]: 28 участников, разбитых на несколько групп получали дозы от 10 до 120 мг препарата, 30 человек получали препарат в дозе от 10 до 40 мг с постепенной титрацией дозы от 60 до 240 мг. Дозозависимое снижение

концентрации Лп(а) отмечалось во всех группах, получавших однократную дозу препарата на 30-й день. У пациентов на возрастающей дозе препарата IONIS-APO(a)-L_{Rx} снижение уровня Лп(а) достигало 92±6,5% в группе 40 мг на 36-й день [27]. Необходимо отметить, что химическая модификация препарата комплексом GalNAc3, обеспечивающая повышенное сродство к гепатоцитам через асиалогликопротеиновый рецептор, увеличило эффективность IONIS-APO(a)-L_{Rx} по сравнению с исходным АСО, что позволило на порядок уменьшить дозу препарата и значительно улучшить его переносимость [27]. В марте 2017 года начато КИ II фазы с участием 270 больных ССЗ с гиперлипидемией(а), проводимое на базе 26 исследовательских центров в США, Канаде, Дании, Германии, Нидерландах, окончание исследования ожидается в ноябре 2018г (открытая база данных о проведении КИ ClinicalTrial.gov).

АСО для снижения уровня ТГ в крови. Антисенс-технологии открыли широкую перспективу для попытки воздействия на концентрацию ТГ с использованием в качестве мишеней генов многочисленных белков, вовлеченных в их метаболизм [7]. Одной из наиболее очевидных мишеней является апоCIII, из-за связи данного апобелка с развитием триглицеридемии, атеросклероза, ССЗ и других метаболических нарушений [28, 29]. Генетические исследования свидетельствуют о положительном влиянии пониженного уровня апоCIII на уровень ТГ и атерогенных апоB100-содержащих липопротеидов, а также на продолжительность жизни [30].

Доклинические исследования АСО на различных моделях трансгенных крыс и мышей продемонстрировали значимое снижение уровней апоCIII, ТГ и общего холестерина, увеличение концентрации ХС-ЛВП, сопровождавшихся регрессией атеросклеротических поражений аорты. Кроме того, подавление синтеза апоCIII у трансгенных крыс приводило к улучшению чувствительности к инсулину, что соответствует наблюдениям в нескольких популяциях с мутацией в гене апоCIII. Разработка терапевтического препарата IONIS-APOCIII$_{RX}$ (воланесорсен) на основе АСО второго поколения, блокирующий синтез апоCIII, также ведется фирмой “Ionis Pharmaceuticals, Inc”, США. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое КИ I фазы, продемонстрировало устойчивое дозозависимое и продолжительное снижение уровней апоCIII и ТГ в плазме здоровых добровольцев [31]. Последующее КИ фазы II было проведено у трех пациентов с наследственным синдромом хиломикронемии с концентрацией ТГ от 1406 до 2083 мг/дл, и продемонстрировало резкое 71-90% снижение уровня апоCIII и ТГ (56-86%) в плазме за 13 нед. лечения [32]. Другое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы II у пациентов с гипертриглицеридемией продемонстрировало дозозависимые эффекты препарата для снижения белка апоCIII и ТГ как при монотерапии (до 80 и 71%, соответственно на максимальной дозе 300 мг), так и совместно с приемом фибратов [33]. Безопасность и эффективность препарата в настоящее время изучается в рамках III фазы КИ для лечения наследственных форм триглицеридемии и семейной липодистрофии. Ожидаются результаты рандомизированного двойного слепого 12-месячного плацебо-контролируемого исследования APPROACH, с включением 50 пациентов с синдромом наследственной хиломикронемии, и уровнем ТГ 750 мг/дл. В 2015 году исследование BROADEN начало регистрировать пациентов с семейной частичной липодистрофией [34]. В клиническом наблюдении за 22 больными с наследственным синдромом хиломикронемии в рамках КИ ReFOCUS инъекции воланесорсена в течение 7 мес. показали эффективность в снижении симптомов заболевания на одного пациента, оцениваемых в клинической, физической и эмоционально-когнитивной сферах [35].

Недавно было описано семейство секреторных белков, названных “ангиопоэтин-подобными белками” (ANGPTLs), имеющими структурное сходство с ангиопоэтинами, ключевыми звеньями ангиогенеза, которые также оказывают влияние на метаболизм липидов. По результатам нескольких исследований ANGPTL3 играет важную роль в регуляции липидного обмена, ингибируя активность липопротеин-липазы и эндотелиальной липазы. Инактивация *Angptl3* у мышей эффективно снижала уровень ТГ, ХС-ЛНП, а также размер атеросклеротического поражения [36], тем самым сделав ANGPTL3 новой терапевтической мишенью для лечения дислипидемии и ССЗ [37].

IONIS-ANGPTL3-L_{Rx} представляет собой 20-звенный АСО второго поколения содержащий модификации, аналогичные вышеописанным для других препаратов этой же фармкомпании. В рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое КИ I фазы, для оценки безопасности, профиля побочных реакций, фармакокинетики и фармакодинамики было включено 44 взрослых добровольца в возрасте от 18 до 65 лет. Подкожные инъекции IONIS-ANGPTL3L_{Rx} в разовых дозах от 20 до 80 мг или в нескольких дозах от 10 до 60 мг в нед. в течение 6 нед. приводили к дозозависимому снижению уровня ANGPTL3 до 85%, ТГ до 63% и ХС-ЛНП до 33%, ХС-ЛОНП до 60,0%, апоB100 до 25,7% и апоC-III до 58,8% после 6 нед. лечения [36]. За время исследования не было отмечено никаких серьезных побочных реакций.

Безопасность и переносимость терапевтических препаратов АСО. Самый большой массив данных о безопасности и переносимости препаратов на основе АСО накоплен фирмой “Ionis Pharmaceuticals Inc, США”. Единообразие структуры и универсаль-

ность механизма действия через РНКазу Н позволяет рассчитывать на подобный профиль безопасности для всей линейки препаратов, вне зависимости от последовательности олигонуклеотидов.

Наиболее частыми общими побочными реакциями после введения АСО были кожная реакция в месте введения и гриппоподобные симптомы. Реакции в месте введения, наблюдаемые в исследованиях препарата мипомерсен и $APO(a)_{Rx}$, как правило, зависели от дозы введенного препарата и проявлялись в виде эритемы от легкой до умеренной степени, возникающей в течение 24 ч после введения препарата [7]. Нужно отметить, что препараты нового поколения благодаря адресной доставке в гепатоциты и повышенной стабильности сохраняют свою эффективность в более низких дозах, что приводит к меньшему количеству побочных реакций.

При введении мипоменсена во всех КИ III фазы наблюдалось повышение трансаминаз, жировая дистрофия печени, которая не прогрессировала и имела обратимый характер после отмены препарата [5, 34, 38, 39].

Несмотря на одобрение препарата в США, Европейское Агентство по лекарственным средствам отказало в регистрации препарату мипомерсен (торговая марка “Kynamro™” “ISIS Pharmaceutics Inc” и “Sanofi’s Genzyme”) для лечения больных СГХС, из-за неблагоприятного профиля безопасности. Более половины (55%) пациентов прекратили прием лекарства в течение двух лет, в основном из-за побочных эффектов, таких как гриппоподобные симптомы, кожные реакции в месте введения и гепатотоксичность, причем в КИ участвовали пациенты с тяжелой СГХС, практически не имеющие альтернативных вариантов лечения, за исключением процедур терапевтического афереза липопротеидов. Увеличение частоты серьезных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, принимающих мипомерсен, относительно группы плацебо, одновременно с необходимостью длительного приема препарата, привели Европейскую комиссию к заключению, что возможная польза не превышает риски от применения препарата.

В исследовании II фазы $IONIS\text{-}APO(a)_{Rx}$ было зарегистрировано два инфаркта миокарда, по одному в исследуемой группе и группе плацебо, но ни один из них не считался связанным с лечением. 12% инъекций $IONIS\text{-}APO(a)_{Rx}$ вызывали реакции в месте введения, тогда как $IONIS\text{-}APO(a)\text{-}L_{Rx}$ не вызывал кожных реакций на инъекции, возможно, из-за существенно меньшей дозы препарата [27]. При приеме других препаратов серьезных побочных реакций отмечено не было.

Профиль безопасности киРНК, используемых в качестве терапевтического агента, пока крайне ограничен, при этом такие препараты имеют более сложный путь воздействия на целевую мРНК, чем одноцепочечные АСО. Существует потенциальная опасность конкуренции киРНК, влияющих на целевую мРНК по механизму РНК-интерференции, с эндогенными микроРНК при образовании комплекса RISC [40]. Также было описано подавление экспрессии генов отличных от гена-мишени — так называемый “off-target” эффект, который может привести к нежелательным последствиям и потенциальной трансформации клеток [41]. Другой возможной проблемой может являться активация иммунного ответа на введение киРНК [4].

Несколько исследований киРНК были остановлены преждевременно, и разработка препаратов прекращена ввиду побочных эффектов, связанных с гепатотоксичностью и повышенной смертностью [42]. Учитывая длительный срок действия таких препаратов, долгосрочную безопасность и эффективность терапии киРНК необходимо исследовать в более длительных и крупных клинических испытаниях [43].

Химическая модификация как одноцепочечных АСО, так и киРНК, позволяющая существенно увеличить стабильность препаратов к действию эндонуклеаз, может оказаться токсичной при длительном или высокодозовом воздействии [43].

До появления доказательств долгосрочной безопасности препаратов на основе АСО они могут использоваться для лечения больных с орфанными заболеваниями, не имеющими альтернативных методов коррекции нарушений [43]. Вместе с тем в развитии АСО технологий, этап “подтверждения гипотезы” можно считать успешно пройденным, а вопрос об эффективности действия гиполипидемических лекарственных препаратов на основе АСО доказанным.

Препараты на основе терапевтических моноклональных антител (МкАт)

Разработка лекарственных препаратов на основе МкАт является одной из наиболее активно развивающихся областей в современной фармакологии и иммунологии. Высокая специфичность терапевтических антител обеспечивает предсказуемость их эффектов. Универсальность технологичной платформы — закладывает возможность для масштабирования и получения препаративных количеств. К 2014г в США и Европе к использованию допущены 47 лекарственных препаратов на основе МкАт [44] и более 300 находятся на различных стадиях КИ по разным показаниям.

В настоящее время для коррекции гиперлипидемии препараты терапевтических МкАт, вышедшие в клинику или на начальную фазу КИ, ограничены двумя молекулами-мишенями — это PCSK9 и ANGPTL3.

Терапевтические МкАт против PCSK9. Параллельно с разработкой препаратов АСО для блокиро-

вания PCSK9 несколько исследовательских групп активно развивали направление получения новых лекарственных препаратов на основе терапевтических МкАт. В результате была разработана технология, позволяющая получить полностью гуманизированные (человеческие) МкАт специфичные к PCSK9. Гиполипидемический эффект таких препаратов (снижение уровня ХС-ЛНП на 60% от исходного) опосредуется через образование иммунного комплекса с циркулирующей в плазме молекулой PCSK9, что препятствует образованию комплекса с ЛНП-рецептором, с последующим увеличением количества функционирующих рецепторов к ЛНП. Необходимо отметить, что благодаря более благоприятному профилю безопасности препараты на основе терапевтических антител (эволокумаб и алирокумаб) в настоящее время достаточно широко используются в клинической практике.

Клинические исследования эволокумаба. Эволокумаб стал первым ингибитором PCSK9, одобренным к клиническому применению как в мире, так и в России. Для эволокумаба была разработана научная программа PROFICIO, состоящая из ключевых исследований, выполненных в различных клинических ситуациях и у различных категорий больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (n>35000): гомо- и гетерозиготная формы СГХС, непереносимость статинов, стабильная ИБС и ее эквиваленты в виде атеросклеротических ССЗ. Ключевыми можно считать 3 исследования: GLAGOV, FOURIER и OSLER. В исследовании GLAGOV (GLobal Assessment of Plaque reGression With a PCSK9 antibOdy as Measured by intraVascular Ultrasound — Комплексная оценка регрессии бляшки методом внутрисосудистого ультразвука при использовании антител к PCSK9), включившего 970 пациентов с показаниями для коронарной ангиографии, с применением внутрисосудистого ультразвукового исследования было продемонстрировано, что терапия эволокумабом наряду со статинами в течение 78 нед. приводит к достоверному уменьшению объема атеросклеротической бляшки на 1% (абсолютная величина по всем срезам) или на 4,9 мм^3 [44]. Важно отметить, что, несмотря на значимое снижение уровня ХС-ЛНП и поддержания его менее 0,65 ммоль/л не происходит увеличения вероятности развития каких-либо побочных эффектов. Опыт непрерывного 4-летнего использования эволокумаба в рамках программы OSLER свидетельствует, что при длительном применении гиполипидемический эффект эволокумаба не ослабевает и не ассоциируется с увеличением риска развития осложнений [46].

Исследование FOURIER (**F**urther cardiovascular **OU**tcomes **R**esearch with PCSK9 **I**nhibition in subjects with **E**levated **R**isk Дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у лиц с повышенным риском) было посвящено оценке клинической эффективности и безопасности длительной комбинированной терапии эволокумабом и статинами у 27564 пациентов в возрасте 40-85 лет с атеросклеротическими ССЗ (ИМ, инсульт, симптомный периферический атеросклероз) [47]. Помимо этого, для включения в исследование пациент должен был иметь не менее 1 фактора риска атеросклероза, а также уровень ХС-ЛНП ⩾1,8 ммоль/л на фоне терапии аторвастатином в дозе не менее 20 мг (или эквивалентной — другого статина). Была подтверждена высокая гиполипидемическая эффективность эволокумаба: уровень ХС-ЛНП снизился на 59% от значений с 2,40 ммоль/л до 0,78 ммоль/л. За 2,2 года наблюдения доказано, что применение более агрессивной гиполипидемической терапии приводит к снижению частоты первичной конечной точки (смертельные исходы от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и реваскуляризация миокарда) на 15%, а вторичной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) — на 20%.

В дальнейшем были опубликованы очень важные результаты нескольких исходно запланированных протоколом субанализов исследования FOURIER.

Целью дополнительного, заранее спланированного анализа, было определение связи между границами и степенью снижения уровня ХС-ЛНП и частоты ССО [48]. В этот анализ были включены 25982 человек (94% от общего количества рандомизированных, 13013 на эволокумабе, 12969 — плацебо). Их ранжировали по уровню достигнутого к 4-й неделе лечения ХС-ЛНП на 5 подгрупп: <0,5 ммоль/л (n=2669), 0,5-1,3 ммоль/л (n=8003), 1,4-1,8 ммоль/л (n=3444), 1,9-2,6 ммоль/л (n=7471), >2,6 ммоль/л (n=4395). Было отмечено, что при снижении ХС-ЛНП вплоть до 0,2 ммоль/л (7,7 мг/дл) уменьшается частота ССО без увеличения риска нежелательных явлений. Однако статистически значимое снижение частоты событий из первичной и вторичной конечных точек было показано только в первых двух подгруппах низких значений ХС-ЛНП, т.е. менее 0,5 и 1,3 ммоль/л: на 24% и 15% (ОР =0,76 (0,64-0,90) и 0,85 (0,76-0,96)) для первичной точки и на 31% и 25% (0,69 (0,56-0,85)) и (0,75 (0,64-0,86)) для вторичной точки, соответственно. В связи с полученными данными, авторы отметили целесообразность пересмотра целевого уровня ХС-ЛНП в современных рекомендациях для лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска [48].

Более 11000 (40%) человек имели сахарный диабет (СД). Эволокумаб снижал относительный риск наступления первичной конечной точки на 17% и 13%, а ключевой вторичной конечной точки на 18% и 22%у лиц с наличием и отсутствием СД соответственно, при этом не было отличий между группами

по частоте нежелательных явлений, динамике уровня HbA_{1c} и глюкозы натощак, равно как и новых случаев сахарного диабета (ОР =1,05; 0,94-1, 17) в том числе среди лиц с предиабетом (ОР =1,00; 0,89-1,13) [49].

У 3642 пациентов (13,2%), включенных в исследование FOURIER, исходно был диагностирован симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей, из них у 43% был СД. На фоне терапии эволокумабом было показано значимое снижение первичной конечной точки на 21% и 14%, вторичной конечной точки — на 27% и 19% среди лиц, имевших и не имевших периферический атеросклероз, соответственно. Было также показано, что эволокумаб способствует снижению на 42% относительного риска наступления осложнений, связанных с кровоснабжением нижних конечностей (острая ишемия нижних конечностей, большие ампутации или экстренная реваскуляризация) [50].

В подыследование FOURIER по оценке нейрокогнитивной функции (EBBINGHAUS Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence oN coGnitive HeAlth in high cardiovascUlar risk Subjects) вошло 1972 человека, было показано, что терапия эволокумабом в течение 20 мес. не приводила к ухудшению показателей нейрокогнитивной функции по сравнению с плацебо [51].

Клинические исследования алирокумаба. Алирокумаб также является полностью человеческим моноклональным антителом, производится с использованием технологии рекомбинантной ДНК и обладает высоким сродством и специфичностью к PCSK9. Гиполипидемический эффект алирокумаба сопоставим с таковым эволокумаба. На его эффективность не влияют умеренная дисфункция печени и почек. Алирокумаб может применяться одновременно со статинами (аторвастатином и розувастатином) и эзетимибом. При этом алирокумаб не изменяет их концентрацию в плазме и не влияет на метаболизм этих препаратов печеночными ферментами CYP3A4 и CYP2C9. С 2012 г проводится масштабная исследовательская программа ODYSSEY (n>22000), которая состоит из 14 КИ, в которых оценивается эффективность алирокумаба у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

В исследовании ODYSSEY LONG TERM 1553 пациентам добавили к терапии статинами подкожные инъекции алирокумаба в дозе 150 мг каждые 2 нед., в контрольной группе 788 участников получали инъекции плацебо. Алирокумаб приводил к стойкому снижению уровня ХС-ЛНП на 61% от исходных значений. Ретроспективный анализ показал существенное снижение риска ССО на 48% среди пациентов, получавших алирокумаб (p=0,02) [52]. Возможность применения алирокумаба при остром коронарном синдроме, а также влияние этого препарата на течение и прогноз хронических атеросклеротических ССЗ изучались в крупном рандомизированном исследовании ODYSSEY OUTCOMES [53] с участием почти 19000 пациентов с недавним (менее одного года) острым коронарным синдромом. Результаты исследования до сих пор не опубликованы, но были оглашены в марте 2018г на открытии научной сессии Американской коллегии кардиологов в г. Орландо (США). Как и в исследовании FOURIER, при применении алирокумаба было получено снижение частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений, а также общей смертности на 15%.

В рандомизированном исследования ODYSSEY-ESCAPE больные, находившиеся по клиническим показаниям на регулярном экстракорпоральном ЛНП-аферезе, были распределены в соотношении 2:1 в группу подкожных инъекций алирокумаба в дозе 150 мг каждые 2 нед. (n=41) или плацебо (n=21) в течение 18 нед. Первичной точкой служила частота процедуры в течение 12 нед. (недели 7-18), стандартизованная по количеству включенных пациентов. В группе алирокумаба отмечено значимое снижение уровня ХС-ЛНП на 54% от исходного уровня к 6 нед. Применение алирокумаба снизило потребность в ЛНП-аферезе на 75%, у 63% пациентов выраженное снижение ХС ЛНП позволило отказаться от проведения ЛНП-афереза [54].

Терапевтические МкАт против ANGPTL3. Исследование безопасности и эффективности различных доз и режимов дозирования препарата эвинакумаба (Regeneron Pharmaceuticals) у 252 пациентов с СГХС, устойчивой к гиполипидемической терапии проводится в рамках рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого КИ II фазы КИ. В настоящее время опубликованы результаты I фазы КИ для оценки профиля безопасности и фармакодинамики. В рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое КИ были включены здоровые добровольцы в возрасте от 18 до 65 лет с уровнем ТГ натощак 150-450 мг/дл (1,7-5,1 ммоль/л) или ХС-ЛНП более 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) на литр). 62 из 83 добровольцев получали препарат эвинакумаб подкожно или внутривенно. Максимальное снижение уровня липидов у пациентов, получавших внутривенно 20 мг/кг эвинакумаба, были следующими: ТГ — 76% на 4 день; ХС-ЛНП — 23% и ХС-ЛВП — 18% на 15 день, соответственно. Влияние препарата на активность липопротеинлипазы увеличивало гидролиз ТГ-обогащенных частиц липопротеидов, тогда как снижение ХС-ЛВП было опосредовано влиянием на активность эндотелиальной липазы. По мнению исследователей препарат МкАт может быть эффективен для коррекции ХС-ЛНП у пациентов с гомозиготной формой СГХС с отсутствием ЛНП рецептора, поскольку может действовать на клиренс ЛНП по механизму, не зависящему от рецептора

ЛНП, а также других известных механизмов [55]. Согласно базе данных КИ, проводимых по всему миру в 2018 году, запланировано несколько исследований для оценки эффективности и безопасности применения эвинакумаба у пациентов с гомозиготной формой СГХС и гиперлипопротеидемий IIa в рамках III фазы КИ в Канаде, США, Греции и Австрии (ClinicalTrials.gov).

Вопросы безопасности лечения с использованием терапевтических МкАт. Способность ингибиторов PCSK9 снижать уровни ХС ЛНП до крайне низких значений подняла вопросы безопасности такого лечения. Для ответа на них Robinson J, et al. изучили суммарную частоту побочных эффектов в 14 исследованиях программы ODYSSEY [52]. Авторы проанализировали данные 3340 пациентов, получавших алирокумаб, и 1894 пациентов групп сравнения (у которых применяли плацебо или эзетимиб). Продолжительность лечения алирокумабом в этих исследованиях варьировала в диапазоне 52-104 нед. Авторы сравнили частоту побочных эффектов среди лиц, у которых уровень ХС-ЛНП на фоне лечения оказался >0,65 ммоль/л (2501 человек) и среди тех пациентов, у которых этот показатель был ниже указанного порога: <0,65 ммоль/л (839 человек) и <0,39 ммоль/л (314 человек). Даже при таком выраженном снижении уровней ХС-ЛНП авторы не обнаружили достоверного отрицательного действия алирокумаба на нейромышечные симптомы, на когнитивные расстройства и на функциональные показатели печени.

Наиболее частым нежелательным явлением среди пациентов, получавших эвинакумаб, была головная боль (7 пациентов, 11%), повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза относительно верхнего предела нормальных значений наблюдалось у 2 (3%) пациентов. Никто из участников исследования не прекратил прием препарата из-за серьезных неблагоприятных событий [55].

Таким образом, после разработки в последнее десятилетие новых поколений биотехнологических препаратов для успешной коррекции уровня атерогенных липопротеидов и достижения их целевых уровней, доказательства эффективности и безопасности их использования в рамках обширных международных программ клинических исследований — происходит очень быстрое внедрение таких препаратов в клиническую практику, что дает врачам дополнительные возможности снижения сердечно-сосудистого риска у больных с тяжелыми и сложными нарушениями липидного обмена. Терапевтические возможности с использованием новых поколений биологических гиполипидемических лекарственных препаратов постоянно расширяются.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. Nature. 2010;466(7307):707-13. doi:10.1038/nature09270.
2. Bauer RC, Stylianou IM, Rader DJ. Functional validation of new pathways in lipoprotein metabolism identified by human genetics. Curr. Opin. Lipidol. 2011;22(2):123-8. doi:10.1097/MOL.0b013e32834469b3.
3. Rayner KJ, Fernandez-Hernando C, Moore KJ. MicroRNAs regulating lipid metabolism in atherogenesis. Thromb Haemost. 2012; 07(4):642-7. doi:10.1160/TH11-10-0694.
4. Afanasieva OI, Pokrovski SN. Lipid metabolism correction by antisense technology. Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(5):532-41. (In Russ) Афанасьева О. И., Покровский С. Н. Коррекция липидного обмена с использованием антисенс-технологий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(5):532-41. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-5-532-541.
5. Visser ME, Witztum JL, Stroes ES, Kastelein JJ. Antisense oligonucleotide for the treatment of dyslipidaemia. Eur. Heart Jour. 2012;33:1451-8. doi:10.1093/eurheartj/ehs084.
6. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2015;35:689-99. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304549.
7. Crooke RM, Graham MJ. Therapeutic potential of antisense oligonucleotides for the management of dyslipidemia. Clin. Lipidol. 2011;6(6):675-92. doi:10.2217/clp.11.59.
8. Raal FJ, Braamskamp MJ, Selvey SL, et al. Pediatric experience with mipomersen as adjunctive therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. J. Clin. Lipidol. 2016;10:860-69. doi:10.1016/j.jacl.2016.02.018.
9. Santos RD, Duell PB, East C, et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. Eur Heart J. 2015;36(9):566-75. doi: 10.1093/eurheartj/eht549.
10. Santos RD, Raal FJ, Donovan JM, Cromwell WC. Mipomersen preferentially reduces small low-density lipoprotein particle number in patients with hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2015;9(2):201-9. doi:10.1016/j.jacl.2014.12.008.
11. Duell PB, Santos RD, Kirwan BA, et al. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2016;10(4):1011-21. doi:10.1016/j.jacl.2016.04.013.
12. Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. J. Lipid. Res. 2007;48:763-7.
13 Gupta N, Fisker N, Asselin MC, et al. A locked nucleic acid antisense oligonucleotide (LNA) silences PCSK9 and enhances LDLR expression in vitro and in vivo. PloS One. 2010; 5(5):E10682. doi:10.1371/journal.pone.0010682.
14. Lindholm MW, Elmén J, Fisker N, et al. PCSK9 LNA antisense oligonucleotides induce sustained reduction of LDL cholesterol in nonhuman primates. Mol Ther. 2012; 20(2):376-81. doi:10.1038/mt.2011.260.
15. van Poelgeest EP, Hodges MR, Moerland M, et al. Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controlled trial. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(6):1350-61. doi:10.1111/bcp.12738.
16. Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson NN, et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(33):11915-20. doi:10.1073/pnas.0805434105.
17. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. Lancet. 2014;383:60-8. doi:10.1016/S0140-6736(13)61914-5.
18. Nair JK, Willoughby JL, Chan A, et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. J Am Chem Soc. 2014;136:16958-61. doi:10.1021/ja505986a.
19. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. N Eng J Med. 2017;376(1):41-51. doi:10.1056/NEJMoa1609243.
20. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2017;376(15):1430-40. doi:10.1056/NEJMoa1615758.
21. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. J Int Med 2013;273:6-30. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x.
22. Thanassoulis G. Lipoprotein(a) in calcific aortic valve disease: from genomics to novel drug target for aortic stenosis. J Lipid Res 2016; 57: 917-24. doi:10.1194/jlr.R051870.
23. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives

on diagnosis and treatment. Atherosclerosis. 2012;223(2):262-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.019.
24. Merki E, Graham MJ, Mullick AE, et al. Antisense oligonucleotide directed to human apolipoprotein B-100 reduces lipoprotein(a) levels and oxidized phospholipids on human apolipoprotein B-100 particles in lipoprotein(a) transgenic mice. Circulation. 2008;118:743-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.786822.
25. Merki E, Graham MJ, Taleb A, et al. Antisens oligonucleotide lowers plasma levels of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) in transgenic mice. J Am Coll Cardiol. 2011;57(15):1611-21. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.052.
26. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. Lancet. 2015;10;386(10002):1472-83. doi:10.1016/S0140-6736(15)61252-1.
27. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. Lancet. 2016;388:2239-53. doi:10.1016/S0140-6736(16)31009-1.
28. Ooi EMM, Barrett HR, Chan DC, et al. Apolipoprotein CIII: understanding an emerging risk factor. Clin. Sci. 2008;114:611-24. doi:10.1042/CS20070308.
29. Olivieri O, Martinelli N, Girelli G, et al. Apolipoprotein CIII predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced thrombin generation. J. Thromb. Haemost. 2010;8:463-71. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03720.x.
30. Holmberg R, Refai E, Hoog A, et al. Lowering apolipoprotein CIII delays onset of type 1 diabetes. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2011;108(26):10685-9. doi:10.1073/pnas.1019553108.
31. Graham MJ, Lee RG, Bell TA III, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. Circ.Res. 2013;112:1479-90. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.300367.
32. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. N. Engl. J. Med. 2014;371:2200-6. doi:10.1056/NEJMoa1400284.
33. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. N. Engl. J. Med. 2015;373:438-47. doi:10.1056/NEJMoa1400283.
34. Yamamoto T, Wada F, Harada-Shiba M. Development of Antisense Drugs for Dyslipidemia. J Atheroscler Thromb. 2016;23(9):1011-25. doi:10.5551/jat.RV16001.
35. Arca M, Hsieh A, Soran H, et al. The effect of volanesorsen treatment on the burden associated with familial chylomicronemia syndrome: the results of the ReFOCUS Study. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018. doi: 10.1080/14779072.2018.1487290.
36. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. N Engl J Med. 2017;377(3):222-32. doi:10.1056/NEJMoa1701329.
37. Su X, Peng DQ. New insights into ANGPLT3 in controlling lipoprotein metabolism and risk of cardiovascular diseases. Lipids Health Dis. 2018;17(1):12. doi:10.1186/s12944-018-0659.
38. Raal FJ, Santos RD Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, doubleblind, placebocontrolled trial. Lancet. 2010;375: 998-1006. doi:10.1016/S0140-6736(10)60284-X
39. Visser ME, Kastelein JJ, Stroes ES. Apolipoprotein B synthesis inhibition: results from clinical trials. Curr. Opin. Lipidol. 2010;21(4):319-23. doi:10.1097/MOL.0b013e32833af4c1.
40. Vickers TA, Lima WF, Nichols JG, et al. Reduced levels of Ago2 expression result in increased siRNA competition in mammalian cells. Nucleic Acids Res. 2007;35:6598-610.
41. Aagaard L, Rossi JJ. RNAi therapeutics: principles, prospects and challenges. Adv Drug Deliv Rev. 2007;59(2-3):75-86.
42. Garber K. Alnylam terminates revusiran program, stock plunges. Nat Biotechnol. 2016;34(12):1213-4. doi:10.1038/nbt1216-1213.
43. Nordestgaard BG, Nicholls SJ, Langsted A, et al. Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing technologies. Nat Rev Cardiol. 2018;15(5):261-72. doi:10.1038/nrcardio.2018.3.
44. Ecker D., Jones S., Levine H. The therapeutic monoclonal antibody market. MAbs 2015;7:9-14. doi:10.4161/19420862.2015.989042.
45. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(22):2373-84. doi:10.1001/jama.2016.16951.
46. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. JAMA Cardiol. 2017;2(6):598-607. doi:10.1001/jamacardio.2017.0747.
47. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
48. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet. 2017;390(10106):1962-71. doi:10.1016/S0140-6736(17)32290-0.
49. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(12):941-50. doi:10.1016/S2213-8587(17)30313-3.
50. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation. 2018;137(4):338-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
51. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. EBBINGHAUS Investigators. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy-A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. Clin Cardiol. 2017;40(2):59-65. doi:10.1002/clc.22678.
52. Robinson J, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. J. Am. Coll. Cardiol., 2017;69(5):471-82. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.037.
53. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. Am Heart J. 2014;168(5):682-9. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.028.
54. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J. 2016;37(48):3588-95. doi:10.1093/eurheartj/ehw388.
55. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;377(3):211-21. doi:10.1056/NEJMoa1612790.
56. Saonere J. Antisense therapy, a magic bullet for the treatment of various diseases: Present and future prospects. Journal of Medical Genetics and Genomics. 2011;3(5):77-83.

- **Продолжительность жизни сокращается почти на 10 лет** при наличии сердечно-сосудистого заболевания[1]
- **Риск инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти достигает 15%** у пациентов **со стабильной ИБС*** несмотря на современную терапию**[2]

Как улучшить прогноз пациентов со стабильной ИБС?

Вот уже 120 лет,

базируясь на инновациях, БАЙЕР неустанно стремится улучшать результаты терапии пациентов в разных терапевтических областях.

L.RU.MA.02.2018.0725

* Через 3 года после ОКС
** Антитромбоцитарная терапия, гиполипидемическая терапия, контроль АД

Список литературы:
1. Peeters A et al. Eur Heart J 2002;23:458–466;
2. O'Donoghue et al. JAMA 2014; doi:10.1001/jama.2014.11061;

www.pharma.bayer.ru

АО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200.

ПРОФИЛАКТИКА СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

86 конгресс Европейского общества атеросклероза

С 5 по 8 мая 2018г в городе Лиссабон, Португалия, прошёл 86 конгресс Европейского общества атеросклероза. Из наиболее важных докладов стоит отметить обсуждение недавно опубликованного консенсуса, посвящённого безопасности терапии статинами, где рассмотрены такие побочные эффекты, как возникновение сахарного диабета 2 типа, когнитивных нарушений, геморрагического инсульта, нарушений почечной и печеночной функций, катаракты. Ведущий автор консенсуса John Chapman (Париж, Франция) заверил в безопасности и низком риске развития побочных явлений, связанных с терапией статинами. Согласно двум рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям, приём статинов ассоциировался с 1 случаем развития сахарного диабета на 1000 пациентов в год, при этом с предотвращением 5 сердечно-сосудистых событий. Кроме того, было отмечено, что в большинстве исследований диагноз сахарного диабета был установлен на основании бессимптомного повышения уровня гликированного гемоглобина более 6,5%, также более высокий риск имели пациенты, имеющие симптомы предиабета. Лечение статинами не оказывает отрицательного влияния на когнитивную функцию. Результаты исследований с использованием метода Менделевской рандомизации подтверждают вывод о том, что низкие уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), обусловленные вариантами пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексина 9 типа (PCSK9) и гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, имитирующими действие ингибиторов PCSK9 и статинов, не оказывают влияния на риск возникновения болезни Альцгеймера, деменции и болезни Паркинсона. При очень низких значениях ХС ЛНП, на фоне терапии ингибиторами класса PCSK9 не было зарегистрировано неблагоприятного воздействия на когнитивную функцию. Терапия статинами не ассоциировалась с клинически значимым снижением функции почек. При этом может быть оправданным снижение дозы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, получающих высокие дозы статинов. Вместе с тем не исключается нефропротективный эффект статинов, однако необходимы дальнейшие исследования. Небольшое бессимптомное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) не имеет клинического значения. У пациентов с умеренным повышением АЛТ и жировой болезнью печени терапия статинами не ухудшает течения заболевания. В свою очередь, клинически значимое поражение печени встречается крайне редко. На основании мета-анализа выявлено увеличение риска возникновения геморрагического инсульта на 14% на каждый 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП на фоне статинов. В докладе отмечено, что полученные данные обусловлены результатами исследования SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), в которое были включены пациенты, ранее перенёсшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты исследования выявили снижение риска возникновения ишемического инсульта в группе аторвастатина по сравнению с плацебо, а также и более частое развитие геморрагического инсульта. “Врачи не должны назначать статины всем пациентам, я против этого, но они полезны для определенной категории больных, и я думаю, что нет никаких сомнений в том, что преимущество в значительной степени превышает риск, который все же есть, но мал” — отметил профессор Francois Mach из города Женевы, Швейцария.

Michelle O’Donoghue (Бостон, США) представила данные дополнительного анализа исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk). Как сообщалось ранее, эволокумаб снижал концентрацию липопротеида(а) (Лп(а)) на 26,9% на 48 неделе лечения. Новые данные показали, что при стратификации пациентов на квартили по уровню Лп(а), у лиц, имеющих наиболее высокий уровень Лп(а), продемонстрировано более существенное его снижение на фоне лечения эволокумабом. У пациентов с исходно более высокой концентрацией Лп(а) частота возникновения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) была значительно ниже в группе эволокумаба по сравнению с плацебо: 8,17% против 10,97% (относительный риск (ОР) составил 0,76 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,66 до 0,86). В дополнение у пациентов, достигших уровня Лп(а) и ХС ЛНП ниже медианного, отмечался минимальный риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений за весь период лечения (6,57% против 9,43%; $p<0,001$).

Профессором Guy De Backer (Гент, Бельгия) были представлены данные исследования EUROASPIRE V (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events). В исследовании участвовали 27 стран, из 16208 включённых был опрошен 8261 пациент, перенёсшие коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство или острый коронарный синдром. Среднее время между госпитализацией и проведением опроса составило 1,1 года. Результаты показали, что в целом у 71% пациентов уровень ХС ЛНП был выше целевого 1,8 ммоль/л. Наиболее высокие показатели ХС ЛНП отмечены в Казахстане, только у 10% пациентов уровень ХС ЛНП был меньше 1,8 ммоль/л. Высокоинтенсивная или комбинированная гиполипидемическая терапия, включая ингибиторы PCSK9, была назначена в целом 60% больных. Из них только 36% имели уровень ХС

ЛНП менее 1,8 ммоль/л, у 26% уровень ХС ЛНП находился в пределах от 1,8 до 2,5 ммоль/л и 26% пациентов имели ХС ЛНП более 2,5 ммоль/л. Таким образом, спустя один год после госпитализации по поводу острого коронарного синдрома или операции реваскуляризации миокарда большинство пациентов не достигают целевых значений ХС ЛНП, несмотря на приём гиполипидемической терапии.

Новые данные исследования ORION-1, посвящённого применению нового инъекционного лекарственного препарата инклизиран, механизм действия которого связан с новым методом ингибирования синтеза PCSK9 — интерференцией РНК, продемонстрировали устойчивое снижение ХС ЛНП, а также других атерогенных липопротеидов. В исследовании были включены пациенты высокого сердечно-сосудистого риска с повышенным ХС ЛНП. Результаты показали, что в группе пациентов, которым было выполнено 2 инъекции препарата по 300 мг, отмечено снижение концентрации холестерина не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС-не ЛВП) и апобелка В на 46% и 41%, соответственно, и в группе пациентов, которым была выполнена одна инъекция препарата в дозе 200 мг, на 25% и 23%, соответственно. Следует отметить удобство схемы дозирования препарата, которое предполагает двукратное введение в течение первых 90 дней, и после каждые 6 месяцев. Дальнейшее изучение препарата и его влияние на исходы будет проведено в исследовании ORION 4, в которое планируется включить 15000 больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), периферическим атеросклерозом и предшествующим ишемическим инсультом, период наблюдения составит от 4 до 5 лет. Потенциальная стоимость пока не известна, однако предполагается, что цена препарата составит около трети от годичной стоимости ингибиторов PSCK9.

Несмотря на то, что имеются убедительные доказательства связи Лп(а) с развитием ИБС, до сих пор остаётся не ясным, до какого уровня необходимо снизить Лп(а), чтобы достичь значимого снижения сердечно-сосудистого риска. Для рассмотрения этого вопроса был проведен мета-анализ пяти исследований с использованием Менделевской рандомизации, включивший 48333 лиц, из которых у 20793 человек была диагностирована ИБС. На основании 43 генетических вариантов *LPA* — гена, кодирующего синтез Лп(а) и определяющего его концентрацию в крови была определена степень его влияния на развитие ИБС. Проведенный анализ показал, что риск развития ИБС прямо пропорционален изменению концентрации Лп(а) и на каждые 10 мг/дл снижения Лп(а) риск развития ИБС снижается на 5,8% (95% ДИ от 4,9% до 6,7%). Это говорит о том, что снижение концентрации Лп(а) на 100 мг/дл и ХС ЛНП на 1 ммоль/л оказывает сопоставимое влияние на риск развития ИБС. Таким образом, при планировании исследований с применением препаратов, снижающих концентрацию Лп(а), необходимо учитывать, что критерием включения должен являться уровень Лп(а) не менее 100 мг/дл. В заключение представивший доклад профессор Brian Ference (директор по исследованиям в области трансляционной терапии, Кембриджский университет, Великобритания) отметил, что повышенная концентрация Лп(а) генетически детерминирована и предполагается, что люди с очень высоким уровнем Лп(а) (более 200 мг/дл), будут иметь стойкий риск развития ИБС на протяжении всей жизни, равным образом, как и пациенты с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (геСГХС). В настоящее время распространенность геСГХС составляет 1:220-250 в североевропейских популяциях. Распространенность очень высокого уровня Лп(а) примерно в два раза выше. Данные настоящего исследования призывают к необходимости выявления и лечения пациентов с очень высоким уровнем Лп(а).

XVIII международный симпозиум по атеросклерозу

С 9 по 12 июня 2018г в городе Торонто, Канада, проводился XVIII международный симпозиум по атеросклерозу с участием ведущих мировых кардиологов и специалистов в этой области, таких как Eugene Braunwald, Salim Yusuf, Peter Libby, Paul Ridker, Henry Ginsberg Alberico Catapano, Brent Chapman и др. На симпозиуме были представлены результаты дополнительного анализа исследования ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) с участием 18924 пациентов старше 40 лет с инфарктом миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардией в анамнезе, и ХС ЛНП ⩾1,8 ммоль/л на фоне максимально переносимой дозы аторвастатина или розувастатина, показана связь уровня Лп(а) с сердечно-сосудистыми осложнениями (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, нефатальный или фатальный ишемический инсульт, нестабильная стенокардия). Частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с Лп(а) ⩾59,6 мг/дл составила 12,2%, тогда как у пациентов с Лп(а) <6,7 мг/дл — 9,3% (ОР 1,37 при 95% ДИ от 1,21 до 1,55) в течение медианы наблюдения 2,8 лет. Уровень Лп(а) ⩾59,6 мг/дл был связан также с нефатальным ИМ (ОР 1,39 при 95 % ДИ от 1,20 до 1,62) и со смертью от ишемической болезни сердца (ОР 1,43 при 95 % ДИ от 1,09 до 1,88). Уровень Лп(а) не был ассоциирован с возникновением ишемического инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертностью. Снижение уровня Лп(а) (медиана -5 мг/дл) на фоне терапии алирокумабом привело к уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений на 17-21 % и нефатального ИМ на 20-21 %, но не частоты инсульта и смерти от всех причин.

Представлены результаты 3-й фазы исследования эффективности присоединения бемпедоевой кислоты к эзетимибу у пациентов с высоким уровнем ХС ЛНП. В исследование было включено 269 пациентов с ХС ЛНП >100 мг/дл с непереносимостью статинов или способных получать его низкую дозу. Пациенты были рандомизированы в две группы: 181 пациент получал эзетимиб 10 мг и бемпедоевую кислоту 180 мг, а 88 пациентов — эзетимиб 10 мг и плацебо. Через 12 недель лечения бемпедоевая кислота снизила уровень ХС ЛНП в среднем на 32 мг/дл (23,5%), тогда как в группе плацебо ХС ЛНП повысился на 4 мг/дл (p<0,001). Кроме того, в группе бемпедоевой кислоты снизились уровень общего холестерина на 15,1%, ХС не-ЛВП — на 18,4%, апобелка В — на 14,6%, высокочувствительного С-реактивного белка — на 32,5%. Также бемпедоевая кислота показала свою безопасность и хорошую переносимость. Таким образом, бемпедоевая кислота может быть присоединена к эзетимибу у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний или сердечно-сосудистыми заболеваниями, нуждающихся в дополнительном снижении ХС ЛНП, неспособных получать средние или высокие дозы статинов.

В исследовании COMPASS (A Study of Volanesorsen in Patients With Hypertriglyceridemia) у 113 пациентов с гипертриглицеридемией (>500 мг/дл) выявлено, что терапия антисмысловым олигонуклеотидом против апобелка CIII воланесорсеном значимо снизила уровень триглицеридов на 72% по сравнению с плацебо. Кроме того, у пациентов, получавших воланесорсен, зарегистрировано меньшее число панкреатитов по сравнению с плацебо (p=0,036).

В целом, оба конгресса были весьма плодотворными и эффективными, позволили ознакомиться с последними достижениями в области кардиологии и лечения атеросклероза.

XI ежегодная научно-практическая конференция Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) “Проблема атеросклероза. Перспективы 21 века”, которая состоится в г. Новосибирске, 14 сентября 2018г. Впервые Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА) проводит свою традиционную ежегодную конференцию в г. Новосибирске. Это связано с 90-летним юбилеем выдающегося ученого в области атеросклероза и гиперлипидемий — академика Российской академии наук Юрия Петровича Никитина — основателя Новосибирского Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины и, в целом, — сибирской школы известных российских ученых, специалистов в области фундаментальной и клинической кардиологии и липидологии.

Цель конференции — ознакомить врачей-терапевтов, кардиологов, липидологов, эндокринологов, специалистов клинической лабораторной диагностики — с самыми последними достижениями кардиологии и липидологии в области профилактики, диагностики и лечения атеросклероза и нарушений липидного обмена. Во время работы конференции будут проведены пленарное заседание, секционные заседания и сателлитные научные симпозиумы.

Темы конференции:

1. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска.
2. Семейная гиперхолестеринемия.
3. Нарушения липидного обмена и атеросклероз.
4. Биохимические аспекты нарушений липидного обмена и атеросклероза.
5. Ожирение, сахарный диабет и атеросклероз.
6. Метаболический синдром и атеросклероз.
7. Генетика и атеросклероз.
8. Клиническая лабораторная диагностика нарушений липидного обмена и атеросклероза.
9. Инструментальная диагностика атеросклероза.
10. Лечение атеросклероза и нарушений липидного обмена.
11. Эндоваскулярные и хирургические методы лечения мультифокального атеросклероза.
12. Нарушения липидного обмена у пациентов после хирургических вмешательств на сосудах.
13. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
14. Новые подходы к организации медицинской помощи пациентам с тяжелыми нарушениями липидного обмена.
15. Гиполипидемическая терапия. Настоящее и будущее.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

14 сентября 2018г — с 9-00 до 18-00 час, г. Новосибирск, гостиница Domina Hotel Novosibirsk, ул. Ленина, 26.

Подробнее на официальном сайте НОА www.noatero.ru.