



## АТЕРОСКЛЕРОЗ и ДИСЛИПИДЕМИИ (АиД)

[www.cardioline.ru](http://www.cardioline.ru), [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)

Печатный орган Национального общества по изучению атеросклероза

Выпускается с 2010 года

Подписной индекс 90913

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

### № 4 (25) 2016

#### Главный редактор

**В. В. Кухарчук** (Москва)

#### Заместители главного редактора

**Ю. П. Никитин** (Новосибирск)

**В. Н. Смирнов** (Москва)

#### Научные редакторы

**А. А. Лякишев** (Москва)

**Г. Г. Арабидзе** (Москва)

**Е. В. Меркулов** (Москва)

#### Ответственный секретарь

**Н. Б. Горнякова** (Москва)

#### Редакционная коллегия

**С. А. Бойцов** (Москва)

**М. Г. Бубнова** (Москва)

**Н. А. Грацианский** (Москва)

**М. В. Ежов** (Москва)

**Ю. А. Карпов** (Москва)

**Г. А. Коновалов** (Москва)

**В. О. Константинов**

(Санкт-Петербург)

**А. И. Мартынов** (Москва)

**С. Н. Покровский** (Москва)

**А. Н. Самко** (Москва)

**И. В. Сергиенко** (Москва)

**В. В. Скибицкий** (Краснодар)

**А. В. Сусеков** (Москва)

**И. Е. Чазова** (Москва)

#### Редакционный совет

**А. А. Абдуллаев** (Махачкала)

**Ф. Бартер** (Австралия)

**М. Вrabлик** (Чехия)

**А. С. Галявич** (Казань)

**В. С. Гуревич** (Санкт-Петербург)

**И. В. Дворяшина** (Архангельск)

**А. А. Демидов** (Астрахань)

**О. М. Драпкина** (Москва)

**С. Я. Ерегин** (Ярославль)

**Н. Э. Закирова** (Уфа)

**Р. С. Карпов** (Томск)

**Н. А. Козиолова** (Пермь)

**П. Лансберг** (Нидерланды)

**И. В. Логачева** (Ижевск)

**Ю. М. Лопатин** (Волгоград)

**О. Ш. Ойроткинова** (Москва)

**В. Э. Олейников** (Пенза)

**Ю. М. Поздняков** (Московская обл.)

**А. И. Попугаев** (Вологда)

**Р. И. Сайфутдинов** (Оренбург)

**М. С. Сафарова** (Москва)

**А. Е. Семенова** (Москва)

**В. В. Симерзин** (Самара)

**О. Г. Смоленская** (Екатеринбург)

**Т. В. Тюрина** (Санкт-Петербург)

**К. Ховинг** (Нидерланды)

**Л. А. Хаишева** (Ростов-на-Дону)

**С. В. Шалаев** (Тюмень)

**С. В. Шлык** (Ростов-на-Дону)

**С. С. Якушин** (Рязань)

#### Редакция:

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, отдел атеросклероза  
121552, Россия, Москва,  
ул. 3-я Черепковская, 15а  
Тел.: +7 (495) 414-72-86  
e-mail: JAD\_cardio@mail.ru,  
igorcardio@mail.ru  
Факс: +7 (495) 414-60-68

#### Издательство:

ООО «ПатиСС»  
Тел.: +7 (495) 794-72-18  
e-mail: info@patiss.ru

Электронная версия журнала доступна на сайте НОА ([www.cardioline.ru](http://www.cardioline.ru), [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)) и на сайте Научной электронной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

Правила для авторов: [www.cardioline.ru](http://www.cardioline.ru), [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)

Полная или частичная публикация материалов, размещенных в журнале или на сайте, допускается только с письменного разрешения редакции

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-39935 от 20.05.2010

Периодичность – 4 раза в год. Тираж – 5000 экземпляров

Все права защищены. © 2010 «ПатиСС»



## N° 4 (25) 2016

### Editor-in-Chief

**V. V. Kukharchuk** (Moscow)

### Deputy Editors

**Y. P. Nikitin** (Novosibirsk)

**V. N. Smirnov** (Moscow)

### Senior Editors

**G. G. Arabidze** (Moscow)

**A. A. Lyakishev** (Moscow)

**E. V. Merkulov** (Moscow)

### Executive Secretary

**N. B. Gornyakova** (Moscow)

### Associate Editors

**S. A. Boytsov** (Moscow)

**M. G. Bubnova** (Moscow)

**I. E. Chazova** (Moscow)

**M. V. Ezhov** (Moscow)

**N. A. Gratsiansky** (Moscow)

**Y. A. Karpov** (Moscow)

**G. A. Konovalov** (Moscow)

**V. O. Konstantinov**  
(Saint Petersburg)

**A. I. Martynov** (Moscow)

**S. N. Pokrovskii** (Moscow)

**A. N. Samko** (Moscow)

**I. V. Sergienko** (Moscow)

**V. V. Skibitskii** (Krasnodar)

**A. V. Susekov** (Moscow)

### Editorial Board

**A. A. Abdullaev** (Makhachkala)

**P. Barter** (Australia)

**A. A. Demidov** (Astrakhan)

**O. M. Drapkina** (Moscow)

**I. V. Dvoriashina** (Arkhangelsk)

**S. Ya. Eregin** (Yaroslavl)

**A. S. Galyavich** (Kazan)

**V. S. Gurevich** (Saint Petersburg)

**K. Hovingh** (Netherlands)

**R. S. Karpov** (Tomsk)

**L. A. Khaisheva** (Rostov-on-Don)

**N. A. Koziolova** (Perm)

**P. J. Lansberg** (Netherlands)

**I. V. Logacheva** (Izhevsk)

**Y. M. Lopatin** (Volgograd)

**O. Sh. Oinotkinova** (Moscow)

**V. E. Oleynikov** (Penza)

**A. I. Popugaev** (Vologda)

**Y. M. Pozdnyakov** (Moscow region)

**M. S. Safarova** (Moscow)

**R. I. Sayfutdinov** (Orenburg)

**A. E. Semenova** (Moscow)

**S. V. Shalaev** (Tyumen)

**S. V. Shlyk** (Rostov-on-Don)

**V. V. Simerzin** (Samara)

**O. G. Smolenskaya** (Ekaterinburg)

**T. V. Tyurina** (Saint Petersburg)

**M. Vrablik** (Czech Republic)

**S. S. Yakushin** (Ryazan)

**N. E. Zakirova** (Ufa)

#### Editorial office:

Russian Cardiology Research Complex,  
Atherosclerosis Department  
15a, 3-rd Cherepkovskaya St,  
121552, Moscow, Russia  
Tel: +7 (495) 414-72-86  
e-mail: JAD\_cardio@mail.ru,  
igorcardio@mail.ru  
Fax: +7 (495) 414-60-68

#### Publishing house:

ООО «PatiSS»  
Tel: +7 (495) 794-72-18  
e-mail: info@patiss.ru

Electronic version is available on the website of RNAS ([www.cardioline.ru](http://www.cardioline.ru),  
[www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)) and within the Russian Science Citation Index ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

Instructions for Authors: [www.cardioline.ru](http://www.cardioline.ru), [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)

Permission should be obtained from the publisher to re-use materials of the Journal.  
Publication of the materials placed in the journal or website is allowed only with the written  
permission of the editors

Although all advertising materials is expected to conform to ethical and medical standards,  
inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the  
mentioned products or claims made of it by its manufacturer

Mass media registration certificate ПИ № ФС 77-39935 dated 20.05.2010

The periodicity is 4 issues per year. The circulation is 5 000 copies

All rights reserved. © 2010 «PatiSS»

<b>Содержание</b>	
<b>Обзоры</b>	
<b>Современные возможности радионуклидной молекулярной визуализации атеросклероза</b> В. Б. Сергиенко .....	5
<b>Методические рекомендации</b>	
<b>Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ</b> .....	14
<b>Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии</b> .....	21
<b>Оригинальные статьи</b>	
<b>Влияние аторвастатина на субпопуляционный состав Т-лимфоцитов крови у пациентов со стабильной стенокардией напряжения</b> Г. В. Кузнецова, А. В. Потехина, Т. И. Арефьева, Н. Ю. Рулева, А. Ю. Филатова, А. М. Щинова, А. К. Осокина, Е. А. Ноева, Е. А. Жарова, С. И. Проваторов .....	30
<b>Связь концентрации остеопонтинина с тяжестью коронарного атеросклероза и остеопенического синдрома у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца</b> О. А. Барбарацц, В. В. Капгалац, М. В. Зыков, А. А. Новицкая, О. Н. Хрячкова, А. Н. Коков, А. В. Воронкина, И. А. Шибанова, Т. А. Раскина .....	40
<b>Комплексная оценка сосудистой жесткости у больных с атеросклерозом периферических артерий</b> В. В. Генкель, А. О. Салашенко, О. А. Алексеева, И. И. Шапошник .....	49
<b>Клинический случай</b>	
<b>Ближайшие результаты стентирования наружной подвздошной вены при механической экстравазальной компрессии</b> Р. С. Голощапов-Аксенов, Р. Н. Комаров, К. Ю. Лакунин, С. А. Курдо, В. А. Иванюгин, Ж. М. Мирзахамдамов, Р. И. Тураева .....	57
<b>К 75-летию Кухарчука Валерия Владимировича</b> .....	63
<b>Правила для авторов</b> .....	65

## Contents

### Review

<b>Modern possibilities of radionuclide molecular imaging of atherosclerosis</b> V.B. Sergienko .....	5
--	---

### Guidelines

<b>Guidelines on the organization of medical care to patients with hereditary atherogenic lipid disorders in the Russian regions</b> .....	14
<b>Russian guidelines on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia</b> .....	21

### Original Articles

<b>The effects of atorvastatin on blood t-cell frequencies in patients with stable angina</b> G.V. Kuznetsova, A.V. Potekhina, T.I. Arefieva, N.Yu. Ruleva, A.Yu. Filatova, A.M. Schinova, A.K. Osokina, E.A. Noeva, E.A. Zharova, S.I. Provatorov .....	30
<b>Association of osteopontin level with coronary atherosclerosis and osteoporosis in male patients with stable coronary artery disease</b> O.L. Barbarash, V.V. Kashtalap, M.V. Zykov, A.A. Novitskaya, O.N. Hryachkova, A.N. Kokov, A.V. Voronkina, I.A. Shibanova, T.A. Raskina .....	40
<b>Integrated assessment of arterial stiffness in patients with atherosclerosis of peripheral arteries</b> V.V. Genkel, A.O. Salashenko, O.A. Alekseeva, I.I. Shaposhnik .....	49

### Clinical case

<b>Short-term results of stenting external iliac vein during extravasal mechanical compression</b> R.S. Goloshchapov-Aksenov, R.N. Komarov, K.Yu. Lakunin, S.A. Kurdo, V.A. Ivanyugin, J.M. Mirzachamdamov, R.I. Turaeva.....	57
--	----

<b>Anniversary of V. V. Kukharchuk</b> .....	63
--	----

<b>Instructions for authors</b> .....	65
---------------------------------------	----

# Современные возможности радионуклидной молекулярной визуализации атеросклероза

В. Б. Сергиенко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

## Абстракт

*Проблема ранней диагностики атеросклероза коронарных артерий является общепризнанной актуальной задачей современной кардиологии. Известна важная роль нестабильных атеросклеротических бляшек с воспалительным компонентом в ухудшении прогноза сердечно-сосудистых осложнений. Современные радионуклидные методы позволяют оценивать различные компоненты атерогенеза, а также ранние изменения перфузии кардиомиоцитов, вызванные атеросклерозом. В обзоре представлены современные возможности молекулярной визуализации атеросклероза с помощью радионуклидных методов диагностики, приведен перечень перспективных радиофармпрепаратов, используемых в данном направлении.*

**Ключевые слова:** атеросклероз, молекулярная визуализация, радионуклидная диагностика, перфузия миокарда.

## Modern possibilities of radionuclide molecular imaging of atherosclerosis

V. B. Sergienko

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

## Abstract

*The problem of early diagnosis of coronary artery atherosclerosis is a primary task of modern cardiology. Unstable atherosclerotic plaques with inflammatory component play important role in the deterioration of the prognosis of cardiovascular complications. Modern radionuclide methods allow evaluation of various components of atherogenesis, as well as the early changes in myocardial perfusion caused by atherosclerosis. Current review describes modern possibilities of molecular imaging of atherosclerosis using radionuclide methods, with a list of promising radiopharmaceuticals used in this direction.*

**Keywords:** atherosclerosis, molecular imaging, radionuclide diagnosis, myocardial perfusion.

Большая часть жизнеугрожающих последствий атеросклероза, таких как инфаркт миокарда и инсульт, возникает в результате формирования тромба на поверхности атеросклеротической бляшки (АСБ) [1]. В настоящее время в большинстве клинических исследований, посвященных атеросклерозу, группы пациентов формируются по степени стеноза артерии, вызванной АСБ. В то же время становится очевидным, что бляшки с высоким риском тромбообразования далеко не всегда значительно суживают просвет артерии. Это несоответствие между тяжестью стеноза и клиническим исходом было впервые показано с помощью коронароангиографии (КАГ) [2]. Дальнейшие исследования показали, в частности, что статины значительно снижают частоту острых коронарных осложнений при лишь умеренном

снижении тяжести стеноза [3–5]. Стало понятно, что к положительному результату приводила в большей мере стабилизация структуры бляшки, а не уменьшение ее размера. Эти результаты стимулировали проведение исследований, посвященных новым методам визуализации атеросклероза, позволяющим провести не только оценку стеноза артерии, но и структурно-функционального состояния бляшки. Особенно актуальной является визуализация фиброатером с тонкой капсулой (ФАТК), поскольку именно такие бляшки наиболее склонны к эрозиям и разрывам, приводящим к экспозиции ее некротического ядра в просвет сосуда [6]. К основным свойствам таких бляшек относятся наличие признаков воспаления с большим количеством макрофагов, прорастание в бляшку новых, хрупких сосудов,

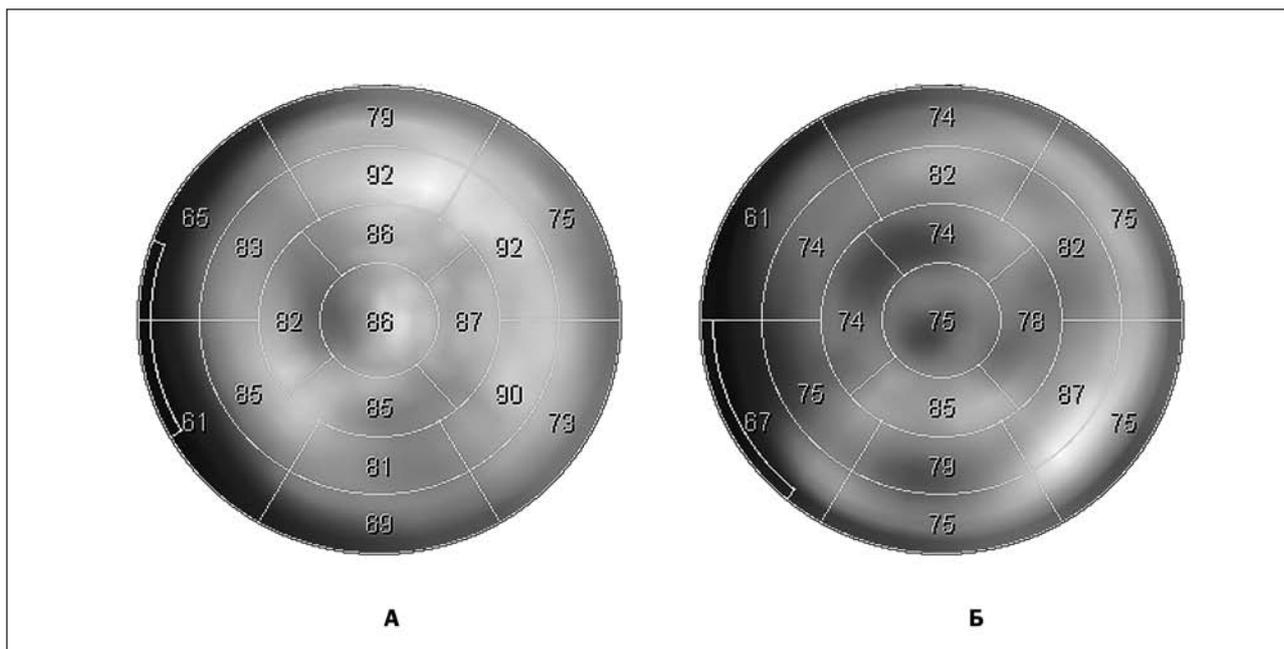
склонных к разрывам и кровоизлияниям в бляшку [1]. Визуализация этих тонких процессов, как на структурном, так и на биохимическом уровне, и является на сегодняшний день основной целью молекулярной визуализации в кардиологии.

Среди неинвазивных методов визуализации атеросклеротического поражения в рутинной клинической практике в настоящее время используется только ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением индекса интима-медиа [7]. Определенные надежды в оценке более тонких нарушений структуры бляшек связаны с внедрением методов ультразвуковой диагностики с контрастными веществами (микропузырьками) [8, 9]. Ведутся определенные работы в этом направлении методами рентгеновской компьютерной томографии с новыми контрастными веществами [10] и наночастицами [11], а также методами магнитно-резонансной томографии с контрастирующими веществами на основе гадолиния [12] или молекулярными агентами на основе суперпарамагнитных наночастиц [13]. По сравнению с данными методами радионуклидная диагностика – однофотонная (ОЭКТ) и позитронная (ПЭТ) эмиссионная томография – располагает принципиально иным подходом к визуализации. Он заключается в метке радионуклидом различных биологически активных веществ, с последующей визуализацией распределения данного вещества (радиофармпрепарата, РФП) в организме, и в частности, в сердечно-сосудистой системе. Благодаря универсальности такого подхода и постоянно растущим возможностям радиохимического синтеза и обеспечивается огромный потенциал методов радионуклидной диагностики. В настоящее время ядерная кардиология располагает несколькими десятками РФП для беспрецедентно чувствительной визуализации практически каждого из этапов атерогенеза, включая хемотаксис [14], ангиогенез [15], аккумуляцию липопротеидов [16], протеолиз [17] и тромбогенез [18].

Наряду с этим необходимо отметить роль ОЭКТ и ПЭТ в визуализации клеточной перфузии органов-мишеней, кровоснабжаемых атеросклеротически пораженными артериями, в частности, миокарда [19, 20]. Радионуклидные перфузионные исследования миокарда позволяют выявить повреждения кардиомиоцитов, вызванные не только снижением кровотока в стенозированной коронарной артерии (КА), но и, что не менее важно, при эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушениях коронарного русла при интактных КА, по данным КАГ, а также при диффузном атеросклерозе, артериальной гипертензии, а также некоронарогенной патологии [21, 22]. При этом возможности ОЭКТ и ПЭТ включают визуализацию всего спектра жизнеспособности миокарда, то есть не только необратимых изменений (ПИКС, фиброз), но и преходящей ишемии, процессов гибернации и оглушения

миокарда, что крайне важно для предсказания потенциального эффекта от реваскуляризации стенозированного или окклюзированного сосуда [23, 24]. При перфузионной ОЭКТ используются лиганды, меченные технецием-99m, – метоксиизобутилизонитрил (МИБИ), тетrafosфин. Оценка жизнеспособности миокарда при перфузионной ОЭКТ основана на сопоставлении нарушений перфузии и локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ) [25]. Возможности новых эмиссионных томографов с КТ-коррекцией поглощения излучения и современным программным обеспечением привели к значительному увеличению качества изображений, с визуализацией все более тонких и ранних нарушений перфузии [26–28]. Так, у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией даже в отсутствие клинических проявлений визуализируется диффузно неоднородное распределение  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в миокарде (хотя и без достоверных дефектов), что может быть связано с начальными нарушениями на уровне микроциркуляции (рис. 1) [27].

Золотым стандартом в диагностике жизнеспособного миокарда считается проведение ПЭТ с двумя различными РФП, один из которых отражает клеточную перфузию ( $^{13}\text{N}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ -хлорид,  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ), а второй – потребление миокардом глюкозы ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), которое в условиях обратимой ишемии может быть сохранным или даже повышенным. Несмотря на то, что ОЭКТ является более доступным методом для рутинной клинической практики, возможности ПЭТ в целом выше, чем ОЭКТ. Это связано с тем, что для ПЭТ используются испускающие позитроны изотопы фтора, углерода, азота и кислорода, то есть элементов, которые естественным образом вступают в химические реакции со многими лигандами с образованием ковалентных связей. В то же время изотопы, непосредственно испускающие гамма-излучение и используемые для ОЭКТ, представляют из себя металлы и галогены (технеций, йод, индий, таллий), и метка химических соединений такими элементами более сложна. В результате набор РФП, применяемых для ОЭКТ в настоящее время, относительно скромнен. Так, помимо упомянутых перфузионных агентов, при ОЭКТ миокарда возможна оценка обмена жирных кислот (с использованием меченой жирной кислоты  $^{123}\text{I}$ -ВМIPP), который при ишемии замедляется и замещается анаэробным гликолизом. В то же время ПЭТ располагает целым рядом метаболических РФП, как для визуализации и количественной оценки окисления жирных кислот ( $^{11}\text{C}$ -пальмитат,  $^{11}\text{C}$ -бутират), так и для оценки функционирования цикла Кребса ( $^{11}\text{C}$ -ацетат), гликолиза ( $^{11}\text{C}$ -лактат). ПЭТ является также и основным методом молекулярной визуализации атеросклероза на клеточном уровне. С этой целью также было синтезировано множество РФП, из которых  $^{18}\text{F}$ -ФДГ,  $^{18}\text{F}$ -холин и  $^{11}\text{C}$ -ПК11195 успешно применяются в клинической практике.

**Рис. 1.** Перфузия ЛЖ в норме (А) и у пациента с выраженной гиперхолестеринемией (Б)

Фтордезоксиглюкоза (ФДГ) является достаточно точным аналогом глюкозы, поскольку захват ФДГ клетками (в том числе кардиомиоцитами) сопоставим с захватом глюкозы, при этом фосфорилирование ФДГ также осуществляется гексокиназой, в результате чего ФДГ фиксируется в клетке. ФДГ является универсальным маркером метаболической активности клетки. Визуализация нестабильных АСБ с помощью ФДГ основана на том, что повышенная метаболическая активность в такой бляшке обеспечивается активным макрофагальным ответом. Уже с самых ранних исследований по изучению накопления ФДГ в стенке сонных артерий было выявлено, что выраженность этого накопления пропорциональна количеству макрофагов в зоне АСБ (по данным гистопатологического анализа), но при этом не имеет связи с площадью и объемом АСБ [29]. Метод является количественным, его основной показатель SUV (Standardized Uptake Value, стандартизованный уровень захвата РФП) оказался высоковоспроизводимым, что позволило проводить объективные сопоставления в динамике [30]. Так, на фоне терапии статинами, а также при изменении образа жизни снижение накопления ФДГ в стенке сосудов происходит параллельно с нормализацией липидного профиля [31]. Эти работы касаются визуализации сонных артерий и аорты, в то время как исследования накопления ФДГ в коронарных артериях представляют из себя определенную техническую проблему. Это связано как с относительно невысокой разрешающей способностью ПЭТ (3–5 мм), так и с тем, что в норме ФДГ накапливается в миокарде с интенсивностью, намного превышающей накопление в КА. В настоящее время предлагается новый протокол подготовки пациента к исследованию, включающий

предварительную низкоуглеводную высокожирную диету, которая позволяет снизить накопление ФДГ в миокарде и значительно улучшить визуализацию стенок КА [32].

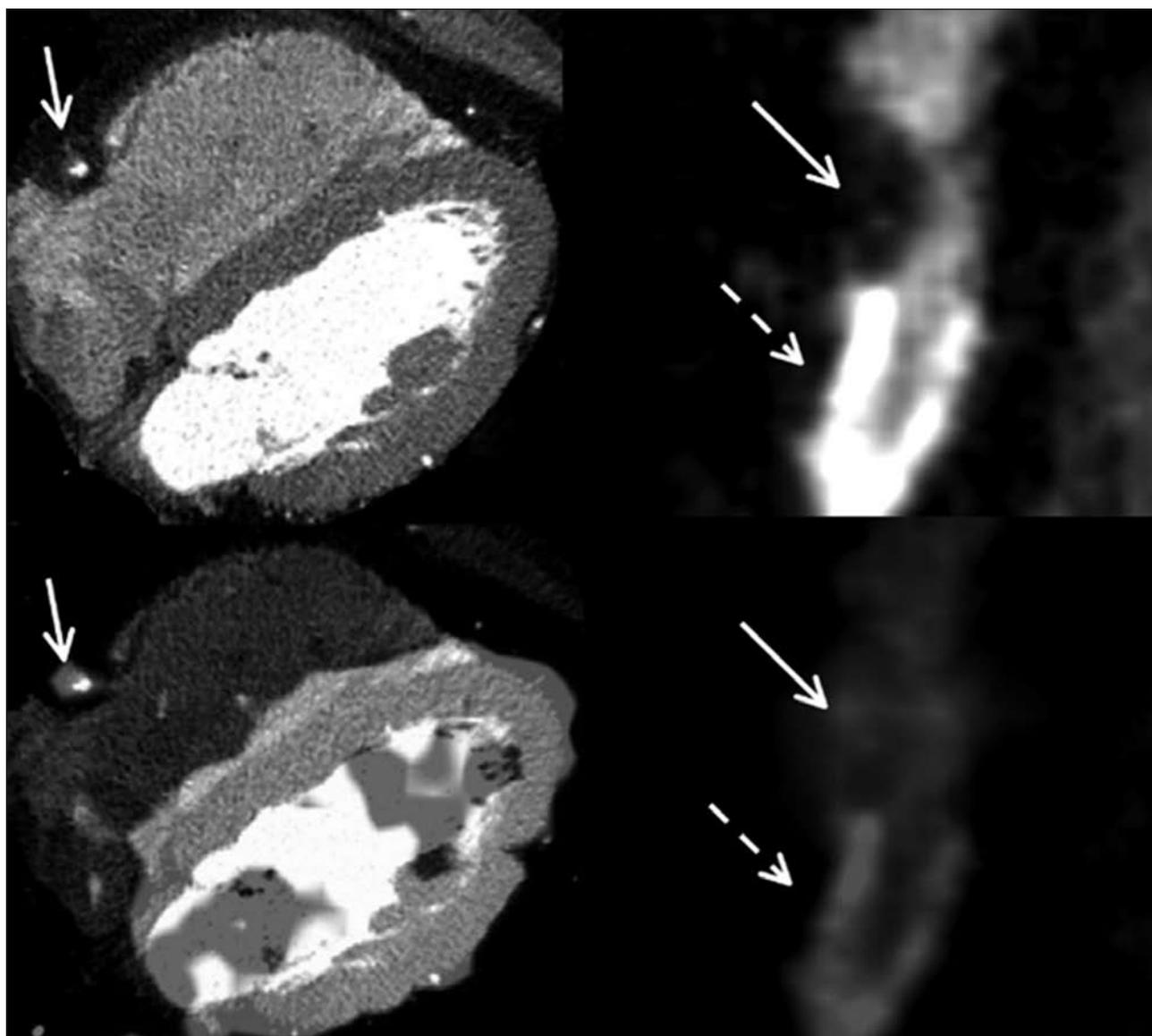
Многочисленные клинические исследования указывают на то, что повышенное накопление ФДГ в стенках крупных артерий является достаточно мощным предиктором сердечно-сосудистых осложнений [33, 34]. Как правило, такие исследования проводятся у онкологических больных с бессимптомным атеросклерозом, поскольку ПЭТ у этих пациентов проводится по показаниям, связанным с основным заболеванием, что позволяет проводить ретроспективный анализ состояния сердечно-сосудистой системы на больших группах [35]. Наиболее перспективными представляются исследования на гибридных ПЭТ/КТ-томографах, где в рамках одного исследования удастся сравнить возможности обоих методов, визуализирующих различные процессы атерогенеза. Еще в 1990-е годы было показано, что наличие кальцинатов в КА по данным КТ далеко не всегда совпадает с зонами повышенного накопления ФДГ по данным ПЭТ [36]. Эти данные заставили более глубоко исследовать патофизиологические процессы, протекающие непосредственно в бляшке, в частности, взаимоотношение процессов кальцификации и воспалительного ответа. К настоящему времени известно, что кальций является универсальным компонентом АСБ, присутствующим в ней как на ранних, так и на поздних этапах атерогенеза. В значительной мере кальциноз можно считать защитным механизмом, поскольку он увеличивает прочность бляшки. АСБ, имеющая плотную кальцинированную покрывку, намного более устойчива к разрыву, чем нормальная сосудистая стенка или мягкая бляшка. Однако

это касается только равномерной кальцификации. Анализ структуры кальцинированных бляшек у пациентов с нестабильной стенокардией и ОКС выявил множественные мелкие включения кальция, в то время как у пациентов с ХИБС определялись более крупные и равномерные кальцинаты [37]. По-видимому, зоны соединения между кальцинированными и мягкими участками АСБ более восприимчивы к повышенному давлению из-за различий в жесткости и в целом более уязвимы. Такие поражения с фокусным обызвествлением более подвержены диссекции и разрыву [38]. При этом механизм развития обызвествления АСБ может быть связан с наличием особых популяций гладкомышечных клеток, которые способны к усиленному захвату ионов кальция и экспрессии костных белков, что приводит к минерализации матрикса [39, 40]. Кроме того, кальцификация сосудов может быть не

связанной с атеросклерозом, а являться следствием другой патологии, в частности сахарного диабета и некоторых заболеваний почек [36]. В отличие от КТ, ПЭТ с ФДГ позволяет визуализировать воспалительный компонент бляшки, причем наиболее высокое включение ФДГ является временным, отражающим текущий высокий уровень воспаления в бляшке, имеющей высокую вероятность разрыва (рис. 2). Имеется ряд исследований, указывающих на то, что такое повышение включения ФДГ происходит в тех бляшках КА, которые впоследствии приводили к ИМ [41]. Еще одна точка приложения визуализации с ФДГ – это определение наличия воспалительных процессов в зоне стентирования КА [42].

<sup>18</sup>F-холин используется в клинической практике в основном как РФП для визуализации рака простаты, поскольку в пролиферирующих клетках

**Рис. 2.** Накопление ФДГ в коронарной артерии. При КТ визуализируется мягкая бляшка (сплошная стрелка) за пределами зоны стента (пунктирная стрелка). При ПЭТ данный участок бляшки активно накапливает ФДГ, что указывает на воспалительный процесс [43]



возрастает активность холин-специфичного транспортера (ChT), в результате чего  $^{18}\text{F}$ -холин фосфорилируется и закрепляется в мембране клеток. Установлен факт повышенного захвата  $^{18}\text{F}$ -холина не только опухолевыми клетками, но и активированными макрофагами, причем холин оказался более чувствительным маркером воспаления в коронарных артериях, чем ФДГ, не в последнюю

очередь благодаря тому, что холин практически не накапливается в миокарде [44]. Как и в случае с ФДГ, накопление холина также не всегда соответствовало зонам кальциноза в артериях [45].

Перспективной мишенью для ПЭТ-визуализации является митохондриальный белок-переносчик TSPO (Translocator Protein 18кДа), который в больших количествах экспрессируется

**Таблица 1.** Современные радиофармпрепараты для визуализации процессов в нестабильных атеросклеротических бляшках [49]

Процесс	Мишень	Метод	Препарат
Эндотелиальная дисфункция	P-селектин	ПЭТ	$^{64}\text{Cu}$ -анти-P-селектин-АТ1
			$^{68}\text{Ga}$ -фукоидан
	VCAM-1	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -VCAM1-5-АТ
Липопротеиды	Окисленные ЛПНП	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDA2
	Рецепторы ЛПНП	ПЭТ	$^{124}\text{I}$ -CD68-Fc-оЛПНП
Воспалительный ответ	Метаболизм глюкозы	ПЭТ	$^{18}\text{F}$ -ФДГ
	Рецептор ИЛ-2	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-ИЛ-2
	Рецепторы хемокинов	ПЭТ	$^{64}\text{Cu}$ -DOTA-vMIP-II
		ПЭТ	$^{64}\text{Cu}$ -DOTA-DAPTA
	Рецепторы фолатов	ОЭКТ	$^{111}\text{In}$ -EC0800
		ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фолат
	Рецептор маннозы	ПЭТ	$^{18}\text{F}$ -фтор-D-манноза
	Рецептор LOX-1	ОЭКТ	$^{111}\text{In}$ -LOX-1-АТ
	Рецептор соматостатина	ПЭТ	$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE
	TSPO	ПЭТ	$^{11}\text{C}$ -PK11195
	Метаболизм холина	ПЭТ	$^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choline
	Фагоцитоз	ПЭТ	$^{64}\text{Cu}$ -наночастицы
	Протеолиз	Матриксные металлопротеиназы	ОЭКТ
Апоптоз	Фосфатидилсерин	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -аннексин-V
Агрегация тромбоцитов	Ингибитор АДФ	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -AppCHC1ppA
	$\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ -интегрин	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -апцитид
Неоангиогенез	Интегрины	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -NC100692
		ПЭТ	$^{68}\text{Ga}$ -NOTA-RGD
		ПЭТ	$^{18}\text{F}$ -флотегатид
		ПЭТ	$^{18}\text{F}$ -галактоаргинилглицил-аспарагиновая кислота
	Рецептор VEGF	ПЭТ	$^{89}\text{Zr}$ -бевацизумаб
Гипоксия	Окислительно-восстановительные реакции	ПЭТ	$^{18}\text{F}$ -FMISO
Кальцификация	Хемосорбция	ПЭТ	$^{18}\text{F}$ -фторид

Примечание: АТ – антитело; ПЭТ – позитронная эмиссионная томография; ОЭКТ – однофотонная эмиссионная томография, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

на макрофагах [46]. Селективный агонист данного рецептора, РК11195, меченный углеродом-11, оказался высокочувствительным маркером макрофагальной активности, имеющей место при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, системных воспалительных заболеваниях сосудов [47]. К настоящему времени проведены первые исследования возможностей данного РФП при атеросклерозе, показавшие обнадеживающие результаты [48].

Наряду с вышеуказанными РФП, в мировой литературе постоянно появляются данные о новых, экспериментальных лигандах. К настоящему времени известно более чем о 20 соединениях, которые позволяют визуализировать различные этапы атерогенеза на моделях животных или *in vitro*, с акцентом на визуализацию нестабильных АСБ. Эти данные отражены в табл. 1. Важно подчеркнуть, что некоторые из данных лигандов разработаны для визуализации методом ОЭКТ.

Таким образом, в настоящее время очевидно, что радионуклидная молекулярная визуализация атеросклероза имеет большие возможности и перспективы. Они связаны в основном с двумя направлениями: более широким внедрением в клинику

уже зарекомендовавших себя РФП и разработкой новых экспериментальных соединений. Уже сейчас у радионуклидной диагностики есть огромный потенциал для получения неопределимой диагностической информации о метаболическом, клеточном и молекулярном состоянии атеросклеротических изменений. Поскольку важнейшим фактором улучшений прогноза у больных с атеросклерозом является стабилизация воспалительного процесса, клиническое применение радионуклидной визуализации может быть эффективно для динамической оценки терапевтического эффекта. Кроме того, эти методы также могут быть полезны для разработки новых лекарственных средств для воздействия на процессы воспаления в атеросклеротической бляшке независимо от улучшения липидного профиля. Применение ПЭТ как основной составляющей молекулярной визуализации атеросклеротических изменений на клеточном уровне – будущее ядерной кардиологии.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Список литературы

1. Hellings WE, Peeters W, Moll FL, Pasterkamp G. From vulnerable plaque to vulnerable patient: the search for biomarkers of plaque destabilization. *Trends Cardiovasc Med.* 2007;17(5):162-71.
2. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J.* 1988;9(12):1317-23.
3. Pedersen TR, Kjeldsen S, Berg K, Hagbøel T, Faergeman O, Faergeman G, Pyörälä K, Miettinen T, Wilhelmsen L, Olsson AG, Wedel H. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. *Atheroscler Suppl.* 2004;5(3):81-7.
4. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, Weinberger J, Wentzel J, Mizsei G, Mercuri M, Badimon JJ. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002;106(23):2884-7.
5. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kylintireas I, Digby JE, Bannister T, Handa A, Wiesmann F, Durrington PN, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1787-94.
6. Cascyn-Pérez JD, de la Torre-Hernández JM, Ruiz-Abellyn MC, Martínez-Pascual M, Mármol-Lozano R, Lypcz-Candel J, Cano P, Fernández C, Ramos JL, Villegas M, Pícy-Aracil F. Characteristics of culprit atherosclerotic plaques obtained *in vivo* by intravascular ultrasound radiofrequency analysis: Results from the CULPLAC study. *Am Heart J.* 2013;165(3):400-7.
7. Crouse JR, 3rd, Bots ML, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Raichlen JS. Does baseline carotid intima-media thickness modify the effect of rosuvastatin when compared with placebo on carotid intima-media thickness progression? The METEOR study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(2):223-9.
8. Shab F, Balan P, Weinberg M, Reddy V, Neems R, Feinstein M, Dainauskas J, Meyer P, Goldin M, Feinstein SB. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? *Vasc Med.* 2007;12(4):291-7.
9. Tsutsui JM, Xie F, Cano M, Chomas J, Phillips P, Radio SJ, Lof J, Porter TR. Detection of retained microbubbles in carotid arteries with real-time low mechanical index imaging in the setting of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(5):1036-46.

10. Hyafil F, Cornily JC, Feig JE, Gordon R, Vucic E, Amirbekian V, Fisher EA, Fuster V, Feldman LJ, Fayad ZA. Noninvasive detection of macrophages using a nanoparticulate contrast agent for computed tomography. *Nat Med.* 2007;13(5):636–41.
11. Cormode DP, Frias JC, Ma Y, Chen W, Skajaa T, Briley-Saebo K, Barazza A, Williams KJ, Mulder WJ, Fayad ZA, Fisher EA. HDL as a contrast agent for medical imaging. *Clin Lipidol.* 2009;4(4):493–500.
12. Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, Polissar N, Hatsukami TS, Yuan C. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study. *Radiology.* 2006;241(2):459–68.
13. Tang TY, Howarth SP, Miller SR, Graves MJ, Patterson AJ, JM UK-I, Li ZY, Walsh SR, Brown AP, Kirkpatrick PJ, Warburton EA, Hayes PD, Varty K, Boyle JR, Gaunt ME, Zalewski A, Gillard JH. The ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects on Reduction of Macrophage Activity) Study. Evaluation using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in carotid disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(22):2039–50.
14. Obtsuki K, Hayase M, Akashi K, Kapiwoda S, Strauss HW. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 receptor expression in experimental atherosclerotic lesions: an autoradiographic study. *Circulation.* 2001;104(2):203–8.
15. Haubner R. Alpha $\beta$ 3-integrin imaging: a new approach to characterise angiogenesis? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33 Suppl 1:54–63.
16. Virgolini I, Rauscha F, Lupattelli G, Angelberger P, Ventura A, O'Grady J, Sinzinger H. Autologous low-density lipoprotein labelling allows characterization of human atherosclerotic lesions in vivo as to presence of foam cells and endothelial coverage. *Eur J Nucl Med.* 1991;18(12):948–51.
17. Choudhary S, Higgins CL, Chen IY, Reardon M, Lawrie G, Vick GW, 3rd, Karmonik C, Via DP, Morrisett J.D. Quantitation and localization of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid endarterectomy tissues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(10):2351–8.
18. Greco C, Di Loreto M, Ciavolella M, Banci M, Taurino M, Cerquetani E, Chiavarelli R, Naro F, Cusella-De Angelis G, Mele A, et al. Immunodetection of human atherosclerotic plaque with  $^{125}$ I-labeled monoclonal antifibrin antibodies. *Atherosclerosis.* 1993;100(2):133–9.
19. Ansheles AA, Sergienko VB. Tomographic modalities in the evaluation of myocardial perfusion in patients with ischemic heart disease. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2011;3:74–9. Russian (Аншелес АА, Сергиенко ВВ. Томографические методы диагностики при оценке перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2011;3:74–9).
20. Sergienko VB, Ansheles AA. Tomographic modalities in the evaluation of myocardial perfusion. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii.* 2010;3:10–4. Russian (Сергиенко ВВ, Аншелес АА. Томографические методы в оценке перфузии миокарда. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2010;3:10–4).
21. Ansheles AA, Sergienko VB. Current potentials of nuclear imaging in arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2016;13(1):22–8. Russian (Аншелес АА, Сергиенко ВВ. Современные возможности радионуклидной диагностики при артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2016;13(1):22–8).
22. Ansheles AA, Schigoleva YaV, Sergienko IV, Tereschenko SN. Myocardial perfusion and sympathetic innervation according to single-photon emission computed tomography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2016(1):24–33. Russian (Аншелес АА, Шиголева ЯВ, Сергиенко ИВ, Терещенко СН. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиологический вестник.* 2016(1):24–33).
23. Ansheles AA, Shul'gin DN, Solomyani VV, Sergienko VB. Comparison of the results of stress tests, myocardial single-photon emission computed tomography and coronary angiography in patients with ischemic heart disease. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2012;2:10–7. Russian (Аншелес АА, Шульгин ДН, Соломяный ВВ, Сергиенко ВВ. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник.* 2012;2:10–7).
24. Ansheles AA, Shul'gin DN, Solomyani VV, Sergienko VB. The clinical significance of nuclear medicine in coronary angiography planning in patients with ischemic heart disease. *Terapevt.* 2012;9:34–41. Russian (Аншелес АА, Шульгин ДН, Соломяный ВВ, Сергиенко ВВ. Клиническая значимость радионуклидной диагностики при решении вопросов направления больных ИБС на коронароангиографию. *Терапевт.* 2012;9:34–41).
25. Sergienko VB, Ansheles AA, Shul'gin DN, Ivanov KP, Mironov SP. Guidelines: myocardial perfusion scintigraphy and SPECT. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2015;2:6–21. Russian (Сергиенко ВВ, Аншелес АА, Шульгин ДН, Иванов КП, Миронов СП. Методические рекомендации: перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда. *Кардиологический вестник.* 2015;2:6–21).
26. Ansheles AA, Halikova EI, Ryjikova OA. A method of quantitative assessment of myocardial perfusion impairments by single-photon emission computed tomography. *Medical Physics.* 2016;69(1):46–53. Russian (Аншелес АА, Халикова ЭИ, Рыжикова ОА. Способ количественной оценки нарушений перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Медицинская физика.* 2016;69(1):46–53).

27. Ansheles AA, Martirosyan LA, Sergienko IV, Sergienko VB. New approaches to the quantification of the initial impairments and heterogeneity of myocardial perfusion according to single photon emission computed tomography. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2015;5:17–26. Russian (Аншелес АА, Мартиросян ЛА, Сергиенко ИВ, Сергиенко ВВ. Новые подходы к количественной оценке начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015;5:17–26).
28. Ansheles AA. Interpreting myocardial perfusion single photon emission computed tomography with attenuation correction. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2014;2:5–20. Russian (Аншелес АА. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014;2:5–20).
29. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermynen D, Cury RC, Yates D, LaMuraglia GM, Furie K, Houser S, Gewirtz H, Muller JE, Brady TJ, Fischman AJ. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1818–24.
30. Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Pinto CA, Tong C, Rafique A, Hargeaves R, Farkoub M, Fuster V, Fayad ZA. Atherosclerosis inflammation imaging with 18F-FDG PET: carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations. *J Nucl Med*. 2008;49(6):871–8.
31. Lee SJ, On YK, Lee EJ, Choi JY, Kim BT, Lee KH. Reversal of vascular 18F-FDG uptake with plasma high-density lipoprotein elevation by atherogenic risk reduction. *J Nucl Med*. 2008;49(8):1277–82.
32. Rogers IS, Nasir K, Figueroa AL, Cury RC, Hoffmann U, Vermynen DA, Brady TJ, Tawakol A. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):388–97.
33. Rominger A, Saam T, Wolpers S, Cyran CG, Schmidt M, Foerster S, Nikolaou K, Reiser MF, Bartenstein P, Hacker M. 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med*. 2009;50(10):1611–20.
34. Lee DH, Lee SJ, Lee DJ, Kwon SH, Jo KS, An YS, Yoon JK. Carotid Artery FDG Uptake May Serve as a Biomarker for Cardiovascular Risk Stratification in Asymptomatic Adults. *Nucl Med Mol Imaging*. 2014;48(3):196–202.
35. Sergienko VB, Ponchikovskaya EV, Manukova VA, Rudas MS. Positron emission tomography in atherosclerotic plaques assessment in cancer. *Therapeutic archive*. 2010;4(82):45–8. Russian (Сергиенко ВВ, Пончиковская ЕВ, Манукова ВА, Рудас МС. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике атеросклеротических бляшек у онкологических больных *Терапевтический архив*. 2010;4(82):45–8).
36. Proudfoot D, Shanahan CM, Weissberg PL. Vascular calcification: new insights into an old problem. *J Pathol*. 1998;185(1):1–3.
37. Doberty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, Dunstan CR, Shah PK, Rajavashisth TB. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(20):11201–6.
38. Otsuka F, Finn AV, Virmani R. Do vulnerable and ruptured plaques hide in heavily calcified arteries? *Atherosclerosis*. 2013;229(1):34–7.
39. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(7):1161–70.
40. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1800–9.
41. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, Johnstrom P, Davenport AP, Kirkpatrick PJ, Arch BN, Pickard JD, Weissberg PL. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105(23):2708–11.
42. Cheng VY, Slomka PJ, Le Meunier L, Tamarappoo BK, Nakazato R, Dey D, Berman DS. Coronary arterial 18F-FDG uptake by fusion of PET and coronary CT angiography at sites of percutaneous stenting for acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *J Nucl Med*. 2012;53(4):575–83.
43. Rudd JH, Narula J, Strauss HW, Virmani R, Machac J, Klimas M, Tabara N, Fuster V, Warburton EA, Fayad ZA, Tawakol AA. Imaging atherosclerotic plaque inflammation by fluorodeoxyglucose with positron emission tomography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2527–35.
44. Matter CM, Wyss MT, Meier P, Spath N, von Lukowicz T, Lobmann C, Weber B, Ramirez de Molina A, Lacial JC, Ametamey SM, von Schulthess GK, Luscher TF, Kaufmann PA, Buck A. 18F-choline images murine atherosclerotic plaques ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(3):584–9.

45. Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A, Israel O. Evaluation of  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake and arterial wall calcifications using  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2004;45(11):1816-21.
  46. Batarseh A, Papadopoulos V. Regulation of translocator protein 18 kDa (TSPO) expression in health and disease states. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;327(1-2):1-12.
  47. Imaizumi M, Briard E, Zogbbi SS, Gourley JP, Hong J, Fujimura Y, Pike VW, Innis RB, Fujita M. Brain and whole-body imaging in nonhuman primates of  $^{11}\text{C}$  PBR28, a promising PET radioligand for peripheral benzodiazepine receptors. *Neuroimage.* 2008;39(3):1289-98.
  48. Owen DR, Gunn RN, Rabiner EA, Bennacef I, Fujita M, Kreisl WC, Innis RB, Pike VW, Reynolds R, Matthews PM, Parker CA. Mixed-affinity binding in humans with 18-kDa translocator protein ligands. *J Nucl Med.* 2011;52(1):24-32.
  49. Lee SJ, Paeng JC. Nuclear Molecular Imaging for Vulnerable Atherosclerotic Plaques. *Korean J Radiol.* 2015;16(5):955-66.
-

# Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ

(Совместный проект Национального общества по изучению атеросклероза, некоммерческого партнерства «Национальный совет экспертов по редким болезням»)

## Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

А. А. Соколов<sup>1</sup>, О. Ю. Александрова<sup>2</sup>, В. В. Капштап<sup>3</sup>, О. Л. Барбараш<sup>3</sup>, М. В. Ежов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

<sup>4</sup> ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», МЗ РФ, г. Москва

## Состав комитета экспертов по разработке рекомендаций

С. А. Бойцов (Москва), С. С. Бажан (Новосибирск), М. И. Воевода (Новосибирск), А. С. Галявич (Казань), В. С. Гуревич (Санкт-Петербург), М. А. Другова (Пермь), Д. В. Дупляков (Самара), А. И. Ершова (Москва), Е. Ю. Захарова (Москва), Ю. А. Карпов (Москва), Н. А. Козилова (Пермь), Г. А. Коновалов (Москва), В. О. Константинов (Санкт-Петербург), В. А. Корнева (Петрозаводск), Е. Д. Космачева (Краснодар), В. В. Кухарчук (Москва), С. А. Макаров (Кемерово), А. Н. Мешков (Москва), С. А. Наумов (Пермь), С. Н. Покровский (Москва), И. В. Сергиенко (Москва), О. Г. Смоленская (Екатеринбург), И. А. Урванцева (Сургут), И. И. Шапошник (Челябинск)

## Резюме

Методические рекомендации разработаны с целью продемонстрировать возможные подходы в организации маршрутизации пациентов с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в рамках существующих нормативно-правовых документов. В рекомендациях рассмотрены этапы оказания медицинской помощи данной группе пациентов. Для каждого этапа приведены возможные виды медицинской помощи, условия ее оказания и учреждения, на базе которых она может предоставляться, а также способы ее оплаты. Рассмотрены критерии направления на углубленное обследование пациентов с подозрением на наследственные атерогенные нарушения липидного обмена. Рекомендации предназначены для организаторов здравоохранения, главных врачей, врачей-кардиологов, терапевтов, врачей других специальностей.

**Ключевые слова:** маршрутизация пациентов, наследственные атерогенные нарушения липидного обмена, порядок и виды оказания медицинской помощи.

## Guidelines on the organization of medical care to patients with hereditary atherogenic lipid disorders in the Russian regions

(Joint project of the National Society for the Study of Atherosclerosis, Non-Profit Partnership «The National Council of Experts on Rare Diseases»)

### Working group on preparation of the text of the Guidelines

A. A. Sokolov<sup>1</sup>, O. Yu. Alexandrova<sup>2</sup>, V. V. Kashtalap<sup>3</sup>, O. L. Barbarash<sup>3</sup>, M. V. Ezhov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Medical University «First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov», Moscow, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of complex problems of cardiovascular disease, Kemerovo, Russia

<sup>4</sup> Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

*The composition of the expert committee on the development of Guidelines: S. A. Boytsov (Moscow), S. S. Bazhan (Novosibirsk), M. I. Voevoda (Novosibirsk), A. S. Galyavich (Kazan), V. S. Gurevich (St. Petersburg), M. A. Drugova (Perm), D. V. Duplyakov (Samara), A. I. Ershova (Moscow), E. Y. Zakharova (Moscow), Yu. A. Karpov (Moscow), N. A. Kozjolova (Perm), G. A. Konovalov (Moscow), V. O. Konstantinov (St. Petersburg), V. A. Korneva (Petrozavodsk), E. D. Kosmacheva (Krasnodar), V. V. Kukharchuk (Moscow), S. A. Makarov (Kemerovo), A. N. Meshkov (Moscow), S. A. Naumov (Perm), S. N. Pokrovskiy (Moscow), I. V. Sergienko (Moscow), O. G. Smolenskaya (Ekaterinburg), I. A. Urvantseva (Surgut), I. I. Shaposhnik (Chelyabinsk)*

## Resume

*The Guidelines are designed to demonstrate possible approaches to routing patients with hereditary atherogenic lipid disorders in accordance with existing legal documents. The Guidelines define the stages of medical care of this group of patients. For each stage the possible types of medical care, conditions of its provision and hospitals, on the basis of which it can be provided, as well as ways of payment are established. Criteria for the detailed examination of patients with suspected hereditary atherogenic lipid metabolism are shown. Recommendations reassigned for health care managers, chief-hospital physicians, cardiologists, internists and other physicians.*

**Keywords:** *routing patients, inherited atherogenic lipid disorders, procedures and types of medical care.*

## Введение

Болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе вызванные атеросклерозом и тромбозом, занимают ведущее место в структуре смертности взрослого населения экономически развитых стран мира. Основной вклад в высокие показатели сердечно-сосудистой смертности в России вносят ишемическая болезнь сердца (ИБС), острые нарушения мозгового кровообращения и атеросклеротические заболевания периферических артерий. Так, по данным Росстата, в 2014 г. показатель смертности от болезней системы кровообращения составил 653,7 случая на 100 тыс. населения, что в разы выше, чем в развитых странах мира.

Развитие атеросклероза у пациентов в трудоспособном возрасте (до 50 лет), как правило, связано с наследственными нарушениями липидного обмена. При гетерозиготных формах, по данным Национального общества атеросклероза, (встречаемость 1:250 чел.) клинически значимый атеросклероз развивается в возрасте 30–40 лет, а при гомозиготных формах (редкие заболевания – встречаемость 1–2:1 000 000 чел.) – уже в возрасте 15–20 лет. Хирургические операции в этом случае, как правило, не приводят к стойкому результату, атеросклероз продолжает быстро прогрессировать.

За рубежом лечение таких пациентов происходит в специализированных липидных центрах (в Лондоне при населении 7,5 млн человек их не менее 30). В нашей стране такие центры, способные на современном уровне оказывать медицинскую помощь больным с наследственными нарушениями липидного обмена отсутствуют.

## Этапы оказания медицинской помощи

Оказание медицинской помощи пациентам с наследственными атерогенными нарушениями

липидного обмена (НАНЛО) включает несколько этапов:

**1 этап** – выявление пациентов, у которых возможно наличие НАНЛО (скрининг).

**2 этап** – углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО с целью исключения или подтверждения заболевания (диагностика).

**3 этап** – подбор терапии (лечение) пациентов с выявленным НАНЛО.

**4 этап** – диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с НАНЛО – мониторинг (оценка эффективности) терапии.

Углубленное обследование с целью выявления НАНЛО включает:

- клиническую диагностику;
- лабораторную диагностику;
- биохимическую;
- молекулярно-генетическую;
- инструментальную диагностику.

Триада лечения пациентов с НАНЛО включает:

- диету;
- медикаментозную гиполипидемическую терапию, и при их недостаточной эффективности и прогрессировании атеросклероза:
- инвазивную терапию;
- хирургические операции на сосудах (аортокоронарное шунтирование и др.);
- малоинвазивные хирургические операции на сосудах (ангиопластику, стентирование);
- экстракорпоральную гемокоррекцию – аферез липопротеидов.

Хирургические операции позволяют быстро восстановить кровоснабжение, но, по сути, являются паллиативом, так как никак не влияют на патогенез атеросклероза.

«Аферез липопротеидов» является обобщенным названием группы селективных методов экстракорпоральной гемокоррекции, обеспечивающих

эффективное удаление из крови атерогенных липопротеидов. Существует 6 методов афереза липопротеидов, использующих различные свойства атерогенных липопротеидов для их удаления и базирующихся на разных технологиях: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция липопротеидов.

## Маршрутизация пациентов

**1 этап** – выявление пациентов, у которых возможно наличие НАНЛО – должен осуществляться во всех медицинских организациях (МО) субъекта, оказывающих медицинскую помощь в рамках Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в субъекте. При соответствии пациента определенным критериям (см. Приложение 1) он должен направляться на углубленное обследование для исключения/подтверждения НАНЛО на 2 этапе оказания медицинской помощи.

**2 этап** – углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО – должен осуществляться в МО, оказывающих **первичную специализированную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях**, имеющих материально-технические и кадровые возможности для проведения углубленного обследования пациентов с подозрением на наличие НАНЛО:

1) в МО субъекта РФ, оказывающих первичную врачебную и первичную специализированную медико-санитарную помощь населению (крупные поликлиники);

2) в клинко-диагностических центрах (поликлиниках) субъектов РФ;

3) в кардиодиспансерах субъектов РФ;

4) в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и оказывающих первичную врачебную и/или первичную специализированную медико-санитарную помощь населению.

Если данный этап оказания медицинской помощи совмещается с подбором лечения, он может осуществляться **в условиях дневного стационара**:

- в МО, оказывающих первичную специализированную медико-санитарную помощь в условиях дневного стационара (вышеперечисленные МО при наличии дневного стационара);

- в рамках **специализированной медицинской помощи в МО, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях дневного стационара**;

- в МО субъекта, оказывающих специализированную медицинскую помощь, имеющих дневной стационар;

- в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, оказывающих специализированную медицинскую помощь, имеющих дневной стационар.

Углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО должно быть тарифицировано в виде комплексной медицинской услуги.

Лечение и углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО может быть тарифицировано в качестве законченного случая лечения в дневном стационаре.

**3 этап** – подбор терапии и лечение пациентов с выявленным НАНЛО – должен осуществляться в МО, оказывающей **первичную специализированную медико-санитарную помощь или специализированную медицинскую помощь (выше указаны)**.

Оказание медицинской помощи на данном этапе может осуществляться в рамках первичной специализированной медико-санитарной медицинской помощи **в амбулаторных условиях**:

1) в МО субъекта РФ, оказывающих первичную врачебную и первичную специализированную медико-санитарную помощь населению (крупные поликлиники);

2) в клинко-диагностических центрах (поликлиниках) субъектов РФ;

3) в кардиодиспансерах субъектов РФ;

4) в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и оказывающих первичную врачебную и/или первичную специализированную медико-санитарную помощь населению.

Оказание медицинской помощи на данном этапе может осуществляться **в условиях дневного стационара**:

- ▶ в рамках **первичной специализированной медико-санитарной помощи** в МО, оказывающих первичную специализированную медико-санитарную помощь в условиях дневного стационара (вышеперечисленные МО при наличии дневного стационара);

- ▶ в рамках **специализированной медицинской помощи в МО, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях дневного стационара**;

- ▶ в МО субъекта, оказывающих специализированную медицинскую помощь, имеющих дневной стационар;

- ▶ в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам

медицинской помощи, оказывающих специализированную медицинскую помощь, имеющих дневной стационар.

Оказание медицинской помощи на данном этапе может осуществляться в рамках **специализированной медицинской помощи** в МО, оказывающих **специализированную медицинскую помощь в условиях стационара**:

1) в МО субъекта, оказывающих специализированную медицинскую помощь;

2) в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, оказывающих специализированную медицинскую помощь.

**Лечение с использованием афереза липопротеидов** должно осуществляться в рамках **специализированной медицинской помощи** в МО, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях стационара и/или дневного стационара (центрах или отделениях экстракорпоральной гемокоррекции, экстракорпоральной детоксикации, гравитационной хирургии крови).

**4 этап** – диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с НАНЛО – должен осуществляться в МО, оказывающей первичную врачебную или первичную специализированную медико-санитарную помощь.

В МО, оказывающих помощь пациентам с НАНЛО, на 2, 3 и 4 этапах оказания медицинской помощи должно быть необходимое материально-техническое и кадровое обеспечение (диагностическое оборудование для проведения углубленной диагностики, врач, прошедший соответствующее усовершенствование, – см. Приложение 2. Квалификационные требования к врачу). В случае если в МО, оказывающей медицинскую помощь пациентам с НАНЛО, отсутствуют материально-технические возможности для проведения всего спектра углубленной диагностики, данная МО должна иметь договорные отношения с другими МО, в которых данные возможности имеются.

### Способы оплаты медицинской помощи

Способами оплаты медицинской помощи, оказываемой в вышеуказанных МО, могут быть следующие.

1 При оказании первичной врачебной и первичной специализированной медико-санитарной помощи пациентам с НАНЛО в амбулаторных условиях:

– за единицу объема медицинской помощи – за медицинскую услугу, за посещение, за обращение (законченный случай).

2. При оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи и/или

специализированной медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара:

– за законченный случай лечения заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний).

3. При оказании специализированной медицинской помощи, оказанной в условиях стационара:

– за законченный случай лечения (госпитализации при лечении) заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний).

4. Способом оплаты медицинской помощи, включающей аферез липопротеидов, оказанной в условиях дневного стационара или стационара, может быть:

▶ законченный случай лечения (случай госпитализации при лечении) заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний), если аферез липопротеидов включен в законченный случай лечения;

▶ законченный случай лечения (случай госпитализации при лечении) заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний), в сочетании с медицинской услугой «аферез липопротеидов», если аферез липопротеидов не включен в законченный случай лечения. Так как существует 6 методов афереза липопротеидов, каждый из них может быть тарифицирован как отдельная медицинская услуга.

### Заключение

Каждый субъект РФ, исходя из своих материально-технических, кадровых, финансовых и прочих возможностей, сложившихся региональных особенностей системы оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения, может создавать оптимальную для себя систему маршрутизации пациентов с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена, создавать липидные кабинеты и липидные центры в качестве структурного подразделения в медицинских организациях, оказывающих специализированную медико-санитарную помощь и/или специализированную медицинскую помощь.

При отсутствии возможностей в субъекте РФ для углубленного обследования и лечения пациентов с НАНЛО данная медицинская помощь может быть оказана в МО, находящихся на территории другого субъекта РФ, с оплатой оказанной медицинской помощи через систему межтерриториальных расчетов.

## Приложение 1

### Критерии направления пациента на углубленное обследование для исключения/подтверждения наследственного атерогенного нарушения липидного обмена

Необходимо наличие по крайней мере одного критерия:

1. Уровень общего холестерина сыворотки (плазмы) крови  $>10$  ммоль/л, и/или уровень холестерина липопротеидов низкой плотности сыворотки (плазмы) крови  $>8,5$  ммоль/л, и/или уровень триглицеридов сыворотки (плазмы) крови  $>11$  ммоль/л.

2. Уровень общего холестерина сыворотки (плазмы) крови  $>7,5$  ммоль/л, и/или уровень холестерина липопротеидов низкой плотности сыворотки (плазмы) крови  $>5,0$  ммоль/л, и/или

уровень триглицеридов  $>5,0$  ммоль/л, и/или уровень липопротеида (а)  $>500$  мг/л при сочетании с семейным анамнезом раннего (до 50 лет у мужчин, до 55 лет у женщин) сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза.

3. Неэффективность (снижение холестерина липопротеидов низкой плотности менее чем на 30%) комплексной медикаментозной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах длительностью не менее 3 месяцев, в том числе из-за ее непереносимости.

4. Ранний индивидуальный анамнез (до 40 лет) сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом.

5. Все родственники первой степени родства (родители, дети, родные братья и сестры) пациента с наследственным атерогенным нарушением липидного обмена.

## Приложение 2

### Квалификационные требования к врачу – специалисту в области наследственных атерогенных нарушений липидного обмена

Медицинскую помощь пациентам с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена должен оказывать специалист, обладающий дополнительными компетенциями в области липидологии и нарушений липидного обмена.

#### Требования к квалификации

Уровень профессионального образования	Высшее профессиональное образование по одной из специальностей: «060101. Лечебное дело», «060103. Педиатрия»
Послевузовское профессиональное образование или дополнительное образование	Послевузовское профессиональное образование или дополнительное образование по одной из специальностей: «Кардиология», «Детская кардиология», «Эндокринология», «Педиатрия», «Генетика», «Клиническая лабораторная диагностика», «Трансфузиология», «Терапия», «Клиническая фармакология»
Общее или тематическое усовершенствование	«Липидология и нарушения липидного обмена»

### В должностные обязанности такого специалиста должны входить:

1. Проведение скрининга на наследственные нарушения липидного обмена.

2. Диагностика нарушений липидного обмена, в том числе наследственных, включая СГХС.

3. Лечение пациентов с нарушениями липидного обмена, в том числе наследственными, включая СГХС.

4. Диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с нарушениями липидного обмена, в том числе наследственными, включая СГХС.

5. Консультирование по вопросам назначения гиполипидемических препаратов в случае их неэффективности или непереносимости (выбор препарата, контроль переносимости, назначение в составе многокомпонентной терапии с учетом лекарственных взаимодействий, диагностика и коррекция побочных эффектов, выбор гиполипидемического препарата в случае непереносимости, отбор пациентов для лечения новыми гиполипидемическими препаратами) как пациентов, так и врачей других специальностей.

6. Ведение регистра пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена.

7. Организация и проведение школ для больных с наследственными нарушениями липидного обмена.

### Специалист должен знать:

1. Метаболизм липидов и патофизиологию нарушений липидного обмена.

2. Классификацию нарушений липидного обмена. Нарушения липидного обмена в международной классификации болезней.

3. Эпидемиологию нарушений липидного обмена.

4. Патогенез клинических проявлений при различных нарушениях липидного обмена.

5. Общую клиническо-биохимическую характеристику и особенности течения различных наследственных нарушений липидного обмена.

6. Дифференциальную диагностику первичных и вторичных дислипидемий.

7. Клинические, биохимические и молекулярно-генетические подходы к диагностике различных нарушений липидного обмена.

8. Показания для проведения молекулярно-генетических исследований при нарушениях липидного обмена.

9. Показания для селективного (каскадного) скрининга на наследственные нарушения липидного обмена.

10. Диагностические шкалы при постановке диагноза «ГХС».

11. Основы наследования генетически детерминированных заболеваний и медико-генетического консультирования пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена и членов их семей.

12. Правила взятия, хранения, транспортировки и утилизации биологического материала для проведения лабораторных и молекулярно-генетических исследований.

13. Диетотерапию при нарушениях липидного обмена.

14. Немедикаментозные подходы (физические упражнения, борьба с курением) к профилактике сердечно-сосудистых осложнений у лиц с тяжелыми нарушениями липидного обмена.

15. Основные группы гиполипидемических препаратов – механизм действия, фармакодинамику, фармакокинетику, показания, противопоказания, побочные эффекты, правила назначения.

16. Принципы подбора липидснижающей терапии при различных нарушениях липидного обмена.

17. Особенности лечения нарушений липидного обмена у отдельных групп пациентов: беременные женщины и женщины в период лактации; женщины, планирующие беременность; дети и подростки; лица с заболеваниями печени; с патологией почек; лица, инфицированные вирусом иммунодефицита человека; пациенты пожилого возраста.

18. Принципы мониторинга и критерии оценки эффективности, неэффективности, непереносимости медикаментозной липидснижающей терапии.

19. Принципы диспансерно-динамического наблюдения за пациентами с наследственными нарушениями липидного обмена.

20. Меры профилактики и коррекции осложнений и побочных эффектов медикаментозной липидснижающей терапии.

21. Характеристики различных методов афереза липопротеидов. Показания, противопоказания. Выбор метода. Особенности комбинированного

лечения с использованием методов афереза липопротеидов.

22. Показания и противопоказания к хирургическому лечению сердечно-сосудистых заболеваний, коррекцию терапии при подготовке больных к операциям и в послеоперационном периоде.

### **Специалист должен уметь:**

1. Организовать и участвовать в осуществлении скрининга нарушений липидного обмена, в т.ч. наследственных.

2. Провести опрос больного, применить объективные методы обследования, выявить общие и специфические признаки нарушения липидного обмена.

3. Определить необходимость специальных методов исследования (биохимических, молекулярно-генетических, инструментальных и др.).

4. Организовать забор, хранение и транспортировку биологического материала для проведения лабораторных и молекулярно-генетических исследований.

5. Осуществлять диагностику, дифференциальную диагностику нарушений липидного обмена, в т.ч. наследственных.

6. Интерпретировать результаты лабораторной (биохимической, молекулярно-генетической) и инструментальной диагностики.

7. Назначить диетотерапию при нарушениях липидного обмена, в т.ч. наследственных.

8. Назначить терапию липидснижающими препаратами при различных нарушениях липидного обмена, в т.ч. у отдельных групп пациентов (беременные женщины и женщины в период лактации; женщины, планирующие беременность; дети и подростки; лица с заболеваниями печени; лица с вирусом иммунодефицита человека).

9. Осуществить мониторинг липидснижающей терапии. Оценить ее эффективность, неэффективность, переносимость.

10. Выявить и купировать осложнения и побочные эффекты липидснижающей терапии.

11. Осуществить диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с нарушениями липидного обмена, в т.ч. наследственными.

12. Определить показания, противопоказания к аферезу липопротеидов. Проводить комбинированное лечение с использованием афереза липопротеидов.

13. Осуществить медико-генетическое консультирование пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена и членов их семей.

### **Специалист должен владеть:**

1. Методикой обследования пациента с нарушением липидного обмена, в т.ч. наследственным.

2. Алгоритмом диагностики, дифференциальной диагностики нарушений липидного обмена, в том числе наследственных.

3. Алгоритмами подбора липидснижающей медикаментозной терапии в зависимости от типа нарушений липидного обмена и особенностей пациента.

4. Алгоритмами диспансерно-динамического наблюдения за пациентами с наследственными нарушениями липидного обмена, мониторинга липидснижающей терапии.

5. Навыками диагностики и лечения осложнений и побочных эффектов медикаментозной липидснижающей терапии.

6. Навыками медико-генетического консультирования пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена и членов их семей.

# Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии

М. В. Ежов<sup>1</sup>, И. В. Сергиенко<sup>1</sup>, Т. А. Рожкова<sup>1</sup>, В. В. Кухарчук<sup>1</sup>, Г. А. Коновалов<sup>2</sup>, А. Н. Мешков<sup>3</sup>, А. И. Ершова<sup>3</sup>, В. С. Гуревич<sup>4</sup>, В. О. Константинов<sup>5</sup>, А. А. Соколов<sup>6</sup>, М. Ю. Щербакова<sup>7</sup>, И. В. Леонтьева<sup>8</sup>, С. С. Бажан<sup>9</sup>, М. И. Воевода<sup>9</sup>, И. И. Шапошник<sup>10</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> Клинико-диагностический центр «МЕДСИ», г. Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины», г. Москва

<sup>4</sup> ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

<sup>5</sup> ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

<sup>6</sup> ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

<sup>7</sup> ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», г. Москва

<sup>8</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ России, г. Москва

<sup>9</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», г. Новосибирск

<sup>10</sup> ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск

## Резюме

*Практические рекомендации разработаны для врачей общей практики и кардиологов и представляют определение, критерии диагностики и современные подходы к лечению семейной гиперхолестеринемии.*

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, профилактика, атеросклероз, лечение.

## Russian Guidelines on Familial Hypercholesterolemia Diagnosis and Treatment

M. V. Ezhov<sup>1</sup>, I. V. Sergienko<sup>1</sup>, T. A. Rozhkova<sup>1</sup>, V. V. Kuharchuk<sup>1</sup>, G. A. Konovalov<sup>2</sup>, A. N. Meshkov<sup>3</sup>, A. I. Ershova<sup>3</sup>, V. S. Gurevich<sup>4</sup>, V. O. Konstantinov<sup>5</sup>, A. A. Sokolov<sup>6</sup>, M. Yu. Shcherbakova<sup>7</sup>, I. V. Leontieva<sup>8</sup>, S. S. Bazhan<sup>9</sup>, M. I. Voevoda<sup>9</sup>, I. I. Shaposhnik<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

<sup>2</sup> MEDSI Clinic, Moscow, Russia

<sup>3</sup> National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Saint-Petersburg State University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

<sup>5</sup> North-West State Medical University n. a. I. I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

<sup>6</sup> Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

<sup>7</sup> Federal Research Center of Food and Biotechnology, Moscow, Russia

<sup>8</sup> Research Clinical Institute of Pediatrics n. a. Y. E. Veltischev, Moscow, Russia

<sup>9</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

<sup>10</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

## Resume

*These Practical Guidelines are developed for general practitioners and cardiologists to demonstrate definition, diagnostic criteria and current approaches to treatment of familial hypercholesterolaemia.*

**Keywords:** *familial hypercholesterolemia, low-density lipoprotein cholesterol, prevention, atherosclerosis, treatment.*

### Общие положения

□ Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – моногенное аутосомно-доминантное заболевание, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте. Гетерозиготная форма СГХС встречается в общей популяции примерно в 1 случае на 200–500 человек. Распространенность гомозиготной формы СГХС значительно меньше (1 на 300 тыс. – 1 млн человек). Среди лиц с гиперхолестеринемией СГХС встречается значительно чаще: в 5–10% случаев. Пациенты с СГХС, даже при отсутствии заболеваний, обусловленных атеросклерозом, относятся к группе высокого риска, а при их наличии – к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

□ Уровень общего холестерина (ОХС) у пациентов с гетерозиготной формой СГХС (генетический дефект, унаследованный от одного из родителей) обычно составляет **7,5–14 ммоль/л**.

□ При гомозиготной СГХС (генетический дефект, унаследованный от обоих родителей) – **14–26 ммоль/л**.

□ Тяжелая СГХС может приводить к развитию ИБС уже в детском возрасте.

□ При отсутствии терапии риск развития ИБС у пациентов с СГХС **в 20 раз выше**, чем в общей популяции.

□ СГХС необходимо своевременно диагностировать и лечить адекватно.

□ Первичная профилактика включает в себя проведение активного скрининга среди взрослых и детей для выявления лиц с гиперхолестеринемией.

□ Лечение должно включать в себя гиполипидемическую диету, коррекцию традиционных факторов риска, медикаментозную терапию, включающую статины и другие липидснижающие препараты, и, при необходимости, аферез атерогенных липопротеидов.

□ **Пациенты с СГХС должны наблюдаться у кардиологов (взрослых и детских).**

**Рис. 1.** Алгоритм выявления и ведения больных СГХС

#### 1 этап

##### Поиск пациентов с подозрением на СГХС

- Выраженная гиперлипидемия
- Ранний анамнез заболеваний, обусловленных атеросклерозом (до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин)
- Ксантоматы

##### Исключение вторичных причин гиперхолестеринемии

#### 2 этап

##### Постановка диагноза «СГХС»

- Выявление пробанда – лица, которому первым в данной семье поставлен диагноз «СГХС»
- Каскадный скрининг родственников пробанда

##### Оценка дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска и наличия атеросклероза

#### 3 этап

##### Определение тактики лечения и подбор терапии

#### 4 этап

##### Динамическое наблюдение

Примечание: СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

## Диагностика и лечение СГХС

Алгоритм выявления СГХС представлен на рис. 1. Он состоит из четырех основных этапов – поиск пациентов с подозрением на СГХС, постановка диагноза «СГХС» и подбор терапии с последующим диспансерным динамическим наблюдением за пациентами.

Для каждого из этапов предусмотрено обследование, направленное на оценку липидных показателей, исключение вторичных причин гиперхолестеринемии, оценку традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, диагностику выраженности атеросклероза и оценку безопасности проводимой гиполипидемической терапии. В табл. 1 приведены необходимые диагностические тесты, определены регулярность и условия их выполнения.

### Скрининг на СГХС

Наличие СГХС может быть заподозрено после исключения вторичных причин (табл. 1) гиперлипидемии в случаях без терапии, натошак, как минимум в двух последовательных анализах крови:

- уровень ОХС  $\geq 7,5$  ммоль/л или ХС ЛНП  $\geq 4,9$  ммоль/л у взрослых  $\geq 16$  лет;
- уровень ОХС  $\geq 6,5$  ммоль/л или ХС ЛНП  $\geq 4,1$  ммоль/л у детей и подростков.

У всех пациентов с гиперхолестеринемией необходимо выяснять, имеется ли дислипидемия и/или ИБС у родственников первой линии (родители, братья, сестры, дети). СГХС чаще встречается у лиц с семейным анамнезом гиперхолестеринемии или наличием ИБС у родственников в молодом возрасте (у мужчин до 55, у женщин до 60 лет).

Особое внимание при выявлении потенциальных случаев СГХС следует уделять молодым пациентам с гиперхолестеринемией, имеющим в анамнезе заболевания, обусловленные атеросклерозом, проходящим лечение в кардиологических и неврологических отделениях и в отделениях сердечно-сосудистой хирургии (целевой скрининг).

Измерять уровень холестерина у детей следует начиная с двухлетнего возраста, если у родителей имеется СГХС, ксантоматоз или раннее начало ИБС. В таких семьях все лица должны быть обследованы для исключения СГХС как можно раньше.

### Диагностика СГХС

#### Фенотипические проявления СГХС

□ Ксантомы сухожилий. Для диагностики ксантом необходимы визуальная оценка и пальпация следующих сухожилий: ахилловых, пальцев рук, трицепсов и коленных суставов (в сомнительных случаях может использоваться УЗИ или биопсия).

□ Липоидная дуга роговицы также свидетельствует о наличии нарушения липидного обмена,

но имеет диагностическое значение, только если выявляется до 45 лет.

□ Ксантелазмы часто встречаются у больных с СГХС, но не являются специфичным признаком; что касается узелковых, эруптивных ксантом кожи, то они более специфичны для выраженной гипертриглицеридемии и хиломикронемии.

□ Важно, что отсутствие вышеуказанных признаков не исключает СГХС.

□ Постановка диагноза «СГХС» возможна без генетического тестирования заинтересованных генов (LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP1) по фенотипическим признакам и клиническим критериям (см. ниже).

### Клинические критерии для диагностики СГХС

Наибольшее распространение получили голландские (Dutch Lipid Clinic Network) и британские (Simon Broom Registry) диагностические критерии СГХС.

Согласно модифицированным голландским критериям, производится балльная оценка семейного и персонального анамнеза, фенотипических проявлений СГХС, уровня ХС ЛНП. Полученные баллы суммируют, и в зависимости от их значения ставится определенный, вероятный или возможный диагноз «СГХС» (табл. 3).

Британские критерии. Диагноз «СГХС» ставится как определенный или вероятный в зависимости от уровня ОХС, наличия ксантом у пробанда и/или его родственников, результатов генетического анализа, перенесенного инфаркта миокарда у членов семьи (табл. 4).

### Генетический скрининг

□ Генетический скрининг может не использоваться в рутинной клинической практике, однако выявление конкретной генной мутации существенно облегчает постановку диагноза «СГХС».

□ Выявление генной мутации существенно облегчает проведение каскадного скрининга, а также может быть полезным при планировании семьи.

□ Выявление мутации нередко увеличивает приверженность пациента к терапии.

□ Следует помнить, что отрицательный генетический тест не позволяет полностью исключить СГХС, так как примерно у 20% этих больных мутации выявить не удается.

### Каскадный скрининг

Каскадный скрининг – поэтапная идентификация пациентов с семейной гиперхолестеринемией среди членов семьи пробанда, т.е. первого лица в семье, которому поставлен определенный или вероятный диагноз «СГХС». В каскадный скрининг поэтапно вовлекаются родственники сначала первой, затем второй, третьей степени родства. По мере

**Таблица 1.** Обследование пациентов при постановке диагноза «СГХС», подборе терапии и последующем динамическом наблюдении

Обследование	Этапы наблюдения		
	Постановка диагноза	Подбор/коррекция терапии	Динамическое наблюдение 1 раз в год
Прием врача первичный <sup>1</sup>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Прием врача повторный <sup>2</sup>	<b>X</b>	<b>X</b>	
<b>Оценка липидных показателей</b>			
Общий холестерин	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
ХС ЛНП	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
ХС ЛВП	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Триглицериды	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Исключение вторичных причин гиперхолестеринемии</b>			
ТТГ	<b>X</b>		
ЩФ	<b>X</b>		
ГГТ	<b>X</b>		
Креатинин с расчетом СКФ	<b>X</b>		
<b>Оценка других биохимических факторов риска атеросклероза</b>			
Глюкоза	<b>X</b>		<b>X</b>
Липопротеид (а)	<b>X</b>		<b>X</b>
<b>Оценка биохимических показателей крови для исключения противопоказаний к гиполипидемической терапии и ее последующего контроля</b>			
АЛТ, АСТ	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
КФК	<b>X</b>	<b>X</b> <sup>7</sup>	<b>X</b> <sup>7</sup>
<b>Диагностика выраженности атеросклероза</b>			
ЭКГ	<b>X</b>		<b>X</b>
ЭхоКГ	<b>X</b>		<b>X</b> <sup>8</sup>
Стресс-тест (ЭКГ-тест или визуализирующий тест)	<b>X</b> <sup>3</sup>		<b>X</b> <sup>3</sup>
МСКТ коронарных артерий	<b>X</b> <sup>3</sup>		
Коронарный кальций	<b>X</b> <sup>3</sup>		
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий	<b>X</b>		<b>X</b> <sup>9</sup>
Определение ЛПИ	<b>X</b> <sup>4</sup>		<b>X</b> <sup>4</sup>
Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей	<b>X</b> <sup>5</sup>		<b>X</b> <sup>5</sup>
Консультация сердечно-сосудистого хирурга	<b>X</b> <sup>6</sup>		<b>X</b> <sup>6</sup>

Примечание: АЛТ, АСТ – аланин- и аспартаттрансаминаза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, КФК – креатинфосфокиназа, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ОХС – общий холестерин, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ТТГ – тиреотропный гормон, УЗИ – ультразвуковое исследование, ХС – холестерин, ЧСС – частота сокращения сердца, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЭхоКГ – эхокардиография.

- <sup>1</sup> Консультация включает:
- опрос, сбор семейного анамнеза;
  - физикальный осмотр;
  - измерение АД;
  - расчет индекса массы тела;

- измерение окружности талии;
  - рекомендации по поводу курения, характера питания и физической активности.
- <sup>2</sup> Интерпретация результатов обследования, назначение/коррекция гиполипидемической терапии.
- <sup>3</sup> Какой-то один метод исследования, исходя из показаний (с учетом клинической картины и результатов предтестовой вероятности ИБС) и возможностей центра.
- <sup>4</sup> Только курящим пациентам и при наличии жалоб на перемежающуюся хромоту.
- <sup>5</sup> Только при лодыжечно-плечевом индексе <0,9.
- <sup>6</sup> При наличии показаний.
- <sup>7</sup> Только при появлении мышечных симптомов.
- <sup>8</sup> 1 раз в год при умеренном аортальном стенозе, 1 раз в 5 лет при норме или начальных изменениях, 1 раз в 6 месяцев при тяжелом аортальном стенозе.
- <sup>9</sup> 1 раз в год при стенозе более 50%, 1 раз в 2 года при стенозе менее 50%.

**Таблица 2.** Возможные причины вторичной гиперлипидемии

<b>Нарушение диеты</b>	Насыщенные жиры Трансжиры Анорексия
<b>Лекарственные препараты</b>	Циклоспорин Диуретики Глюкокортикоиды Амиодарон Иммунодепрессанты Комбинированные оральные контрацептивы Высокоактивная антивирусная терапия при ВИЧ
<b>Заболевания</b>	Холестаз Нефротический синдром Хроническая болезнь почек Сахарный диабет
<b>Нарушения метаболизма</b>	Гипотиреоз Ожирение Синдром Кушинга
<b>Физиологические состояния</b>	Беременность

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

выявления новых пациентов с СГХС их родственники также обследуются. Каскадный скрининг – наиболее целесообразный способ диагностики ранее не диагностированной СГХС, так как он позволяет выявить пациентов с СГХС в том числе на доклиническом этапе. Это помогает проводить профилактические мероприятия, включающие изменение образа жизни, коррекцию факторов риска ССЗ и адекватную лекарственную терапию, снижающую уровень холестерина в крови и предотвращающую развитие сосудистых катастроф.

Возможны две стратегии каскадного скрининга родственников пробанда: генетическая и фенотипическая.

### Генетический каскадный скрининг

Если у пробанда было проведено молекулярно-генетическое обследование и выявлен патологический вариант аллелей заинтересованных генов, то при обследовании родственников необходимо оценить у них его наличие. При подтверждении наличия патогенных мутаций родственнику ставится диагноз «СГХС», даже если уровень ХС ЛНП у него ниже диагностических значений, характерных для данного заболевания. По мере выявления новых пациентов с СГХС их родственники также обследуются.

**Таблица 3.** Модифицированные голландские диагностические критерии СГХС (Dutch Lipid Clinic Network)

Семейный анамнез	Баллы
а) Родственник 1-й степени родства с ранней (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) ИБС или другим сосудистым поражением или родственник 1-й степени родства с ХС ЛНП >95-го перцентиля	1
б) Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы или дети моложе 18 лет с ХС ЛНП >95-го перцентиля	2
История заболевания	
а) У пациента ранняя (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) ИБС	2
б) У пациента раннее (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) развитие атеросклеротического поражения брахиоцефальных/периферических артерий	1
Физикальное обследование	
а) Ксантомы сухожилий	6
б) Липоидная дуга роговицы до 45 лет	4
Лабораторный анализ (при нормальных ХС ЛВП и триглицеридах)	
а) ХС ЛНП >8,5 ммоль/л	8
б) ХС ЛНП 6,5–8,5 ммоль/л	5
в) ХС ЛНП 5–6,4 ммоль/л	3
г) ХС ЛНП 4–4,9 ммоль/л	1
Диагноз «СГХС»	
определенный	>8 баллов
вероятный	6–8 баллов
возможный	3–5 баллов

Примечание: диагноз устанавливается на основании суммы баллов, полученных в каждой группе (внутри группы баллы не суммируются), учитывается только один признак, дающий максимальное количество баллов внутри каждой из групп, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХС – холестерин, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

### Фенотипический каскадный скрининг

При отрицательном результате генетического тестирования пробанда или при отсутствии возможности его проведения диагностику СГХС у ближайших родственников следует проводить на основании характерных для российской популяции уровней ХС ЛНП в плазме с учетом пола и возраста обследуемого. Для постановки диагноза родственникам больного СГХС возможно применение британских биохимических критериев СГХС, высокая чувствительность (93%) и специфичность (82%) которых в диагностике СГХС были продемонстрированы для российской популяции (рис. 2). Согласно этим критериям, например, у женщины в возрасте 25 лет с уровнем ХС ЛНП = 4,6 ммоль/л диагноз «СГХС» будет вероятным, если ХС ЛНП = 4,0 ммоль/л –

возможным, а при уровне ХС ЛНП 3,4 ммоль/л СГХС маловероятна.

Диагностические методы, используемые для выявления индексных пациентов, такие как критерии Dutch Lipid Clinical Network и Simon Broome, не следует применять при диагностике СГХС у ближайших родственников пробанда.

### Лечение

Лица с СГХС (в случае детей их законные представители) должны быть обязательно проинформированы о том, что они находятся в группе высокого или очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом. Традиционные шкалы (например, таблицу SCORE) для прогнозирования сердечно-сосудистых рисков

**Таблица 4.** Британские диагностические критерии СГХС (Simon Broome Registry)

**Определенный диагноз «СГХС» ставится, если:**  
 ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет **или**  
 ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого.

**Плюс** одно из нижеперечисленного:  
 наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника 1-й степени родства (родители, дети, братья, сестры) или у родственника 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);  
 позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутации гена рецептора ЛНП, apoB-100 или PCSK9.

**Вероятный диагноз «СГХС» ставится, если:**  
 ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет **или**  
 ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого.

**Плюс** одно из нижеперечисленного:  
 отягощенный семейный анамнез до 50 лет у родственника 2-й степени родства, до 60 лет у родственника 1-й степени родства;  
 ОХС > 7,5 ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС > 6,7 ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет.

Примечания: ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ОХС – общий холестерин, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХС – холестерин, PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизин-кексин типа 9.

**Рис. 2.** Биохимические критерии СГХС для родственников (NICE – National institute for clinical excellence, 2008)

возраст	Женщины						Мужчины					
	0–14	15–24	25–34	35–44	45–54	> 55	0–14	15–24	25–34	35–44	45–54	> 55
ХС ЛНП (ммоль/л)	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2
	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1
	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6
	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7
	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	
3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	
3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	
3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	

Вероятный диагноз «СГХС»
  Возможный диагноз «СГХС»
  СГХС отсутствует

Примечание: ЛНП – липопротеиды низкой плотности, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХС – холестерин.

нельзя применять у лиц с СГХС. При выявлении СГХС необходимо быстрее начать комплексное лечение. Длительная лекарственная терапия позволяет отодвинуть время манифестации ИБС и ее осложнений у лиц с СГХС. СГХС требует пожизненного лечения и регулярного врачебного контроля.

### Немедикаментозное лечение

Коррекция факторов риска и модификация образа жизни.

Коррекция традиционных для общей популяции факторов риска является неукоснительным условием эффективного лечения СГХС. В первую очередь это отказ от курения (особенно у людей молодого возраста), контроль (при необходимости медикаментозный) артериального давления, снижение индекса массы тела до значений не более 25 кг/м<sup>2</sup>, дозированная физическая нагрузка под контролем ЧСС и АД для борьбы с гиподинамией. У лиц с СГХС следует ограничивать употребление насыщенных жиров и трансжиров. Количество холестерина из пищи не должно превышать 200 мг/день.

### Медикаментозное лечение СГХС у взрослых

Целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л при наличии ИБС, или сахарного диабета, или значимого атеросклеротического поражения брахиоцефальных или периферических артерий (наличие атеросклеротических бляшек со стенозом 50% и более) и <2,6 ммоль/л при их отсутствии.

Для взрослых пациентов с СГХС стартовое лечение заключается в приеме максимальных терапевтических доз статинов: розувастатина 40 мг или аторвастатина 80 мг.

У лиц старше 18 лет с гетерозиготной СГХС при недостаточной эффективности статинов в максимально переносимых дозах с целью достижения рекомендованных целевых уровней ХС ЛНП должен дополнительно назначаться эзетимиб 10 мг и/или эволокумаб 140 мг подкожно каждые 2 недели или 420 мг один раз в месяц.

### Медикаментозное лечение детей с СГХС

Целью терапии у детей в возрасте 8–10 лет является достижение уровня ХС ЛНП <4,0 ммоль/л, у детей старше 10 лет <3,5 ммоль/л. У мальчиков и девочек целевые уровни ХС ЛНП не различаются.

После коррекции диеты и уровня физической активности при сохранении ХС ЛНП выше рекомендованных целевых значений по данным не менее чем двух измерений назначаются статины в низких дозах. Клинические исследования подтвердили безопасность и эффективность лечения статинами детей. Детям и подросткам в возрасте 10–17 лет возможно назначение эзетимиба в моно-

и комбинированной терапии. При гетерозиготной СГХС необходимо стремиться к началу лечения с 8 лет. При гомозиготной СГХС лечение должно быть назначено в более раннем возрасте. Гиполипидемическая терапия СГХС в пубертатном возрасте должна проводиться совместно с педиатром.

### Гомозиготная СГХС – группа очень высокого риска

В настоящее время золотым стандартом лечения пациентов с гомозиготной СГХС является программный (регулярный) аферез ЛНП – экстракорпоральное удаление ХС ЛНП из плазмы крови.

Назначение терапии статинами и начало афереза ХС ЛНП в раннем возрасте, а также регулярный контроль за пациентами с гомозиготной СГХС имеют жизненно важное значение.

У лиц с гомозиготной СГХС старше 12 лет к терапии может быть дополнительно назначен эволокумаб 420 мг подкожно 1 раз в месяц. Пациенты, получающие аферез, могут начать лечение эволокумабом в дозе 140 мг каждые две недели в соответствии с графиком афереза. Лицам старше 18 лет к терапии может быть добавлен эзетимиб 10 мг.

### Терапевтический аферез (ЛНП-аферез)

- Медицинские работники должны направлять кандидатов на проведение ЛНП-афереза в медицинские учреждения, его осуществляющие.

- При наличии заключения федеральной медицинской организации о необходимости ЛНП-афереза и отсутствии в субъекте РФ медицинских организаций, его осуществляющих, необходимо обращаться в органы власти субъекта РФ с предложением организовать в одной из медицинских организаций субъекта проведение ЛНП-афереза по жизненным показаниям.

- ЛНП-аферез проводится больным СГХС, у которых не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП при помощи максимально возможной гиполипидемической терапии.

- Аферез проводится еженедельно или 1 раз в две недели. В ходе него из плазмы крови пациента, перфузируемой через специальный аппарат, удаляется 80–100% ЛНП. При этом концентрация ЛНП в плазме крови пациента, в зависимости от объема обработанной плазмы, снижается на 70–80%. В настоящее время существует 6 методов афереза липопротеидов, использующих различные свойства атерогенных липопротеидов для их удаления и базирующихся на разных технологиях: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция липопротеидов.

- ЛНП-аферез назначается пациентам, у которых после 6 месяцев максимально возможной

комбинированной гиполипидемической терапии не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, назначается ЛНП-аферез в соответствии со следующими показаниями: гомозиготная СГХС и ХС ЛНП  $>7,8$  ммоль/л, ИЛИ гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП  $>7,8$  ммоль/л + 0–1 дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, ИЛИ гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП  $>5,2$  ммоль/л + 2 фактора риска или уровень липопротеида (а)  $>50$  мг/дл;

- гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП  $>4,1$  ммоль/л, принадлежащие к группе очень высокого риска (установленная ИБС, другие ССЗ или сахарный диабет);

- гетерозиготная СГХС при отмене гиполипидемической терапии в связи с беременностью при высоком риске осложнений.

- Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции.

- Женщины с СГХС должны получить консультацию перед беременностью и инструкции по отмене приема гиполипидемических средств не позднее чем за 4 недели до прекращения предохранения от беременности и не должны принимать эти препараты до окончания грудного вскармливания.

- В случае незапланированной беременности женщина с СГХС должна незамедлительно прекратить прием любых гиполипидемических средств и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом.

- Рекомендуется консультация лечащего врача по дальнейшему приему других гиполипидемических препаратов, не относящихся к статинам.

- В связи с результатами нескольких пилотных клинических исследований о негативном влиянии статинов на фертильную функцию у мужчин можно рекомендовать пациенту с СГХС воздержаться от приема статинов на период планируемого зачатия.

## Список сокращений

<b>SCORE</b>	The European cardiovascular disease risk assessment model
<b>АД</b>	Артериальное давление
<b>АЛТ, АСТ</b>	Аланин- и аспартаттрансаминаза
<b>ГГТ</b>	Гамма-глутамилтрансфераза
<b>ИБС</b>	Ишемическая болезнь сердца
<b>ИМТ</b>	Индекс массы тела
<b>КФК</b>	Креатинфосфокиназа
<b>ЛВП</b>	Липопротеиды высокой плотности
<b>ЛНП</b>	Липопротеиды низкой плотности
<b>ЛПИ</b>	Лодыжечно-плечевой индекс
<b>МСКТ</b>	Мультиспиральная компьютерная томография
<b>СГХС</b>	Семейная гиперхолестеринемия
<b>СКФ</b>	Скорость клубочковой фильтрации
<b>ССЗ</b>	Сердечно-сосудистое заболевание
<b>ТТГ</b>	Тиреотропный гормон
<b>УЗИ</b>	Ультразвуковое исследование
<b>ХС, ОХС</b>	Холестерин, общий холестерин
<b>ЧСС</b>	Частота сокращения сердца
<b>ЩФ</b>	Щелочная фосфатаза
<b>ЭхоКГ</b>	Эхокардиография

# Влияние аторвастатина на субпопуляционный состав Т-лимфоцитов крови у пациентов со стабильной стенокардией напряжения

Г.В. Кузнецова, А.В. Потехина, Т.И. Арефьева, Н.Ю. Рулева, А.Ю. Филатова, А.М. Щинова, А.К. Осокина, Е.А. Ноева, Е.А. Жарова, С.И. Проваторов

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, г. Москва

## Абстракт

**Цель работы:** сравнить содержание различных субпопуляций лимфоцитов и моноцитов крови у больных стабильной ИБС, длительное время принимавших аторвастатин 20 мг и не принимавших статины, а также изучить влияние увеличения дозы аторвастатина с 20 до 80 мг в течение 7 суток на данные показатели и уровни экспрессии моноцитами рецепторов хемокинов.

**Материалы и методы:** в исследование включены 42 пациента со стабильной стенокардией напряжения, 29 из которых ранее получали аторвастатин в дозе 20 мг не менее 6 месяцев и 13 пациентов не принимали статины. Содержание в крови CD3<sup>+</sup>-Т-клеток, включая CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-популяции, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup> – регуляторных Т-клеток (Т-рег), CD19<sup>+</sup>-В-лимфоцитов, CD3-CD(16+56)<sup>+</sup>-NK-лимфоцитов, CD14<sup>+</sup>+CD16- и CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>- моноцитов было определено методом проточной цитофлюориметрии. У 10 пациентов, ранее принимавших аторвастатин в дозе 20 мг, проводили исследование субпопуляционного состава лимфоцитов и моноцитов, а также экспрессии моноцитами хемокиновых рецепторов (CCR2, CCR5, CX3CR1) в динамике: исходно и через 7 суток после увеличения дозы аторвастатина до 80 мг/сут.

**Результаты:** содержание Т-рег было значимо выше в группе пациентов, длительно принимавших аторвастатин 20 мг/сут, по сравнению с пациентами, не принимавшими статины. Существенной разницы в содержании других субпопуляций лимфоцитов между группами выявлено не было. Увеличение дозы аторвастатина с 20 до 80 мг/сут в течение 7 суток приводило к дальнейшему значимому повышению количества регуляторных Т-лимфоцитов в крови и снижению уровня экспрессии рецепторов CCR5 на поверхности моноцитов и лимфоцитов.

**Заключение:** выявленные результаты демонстрируют иммуномодулирующее действие аторвастатина, дозозависимый эффект в отношении повышения содержания антиатерогенных Т-рег, а также снижение экспрессии хемокинового рецептора CCR5 циркулирующими моноцитами и лимфоцитами в течение короткого курса высокоинтенсивной терапии.

**Ключевые слова:** атеросклероз, воспаление, аторвастатин, регуляторные Т-лимфоциты, хемокиновые рецепторы.

## The effects of atorvastatin on blood T-cell frequencies in patients with stable angina

G. V. Kuznetsova, A. V. Potekhina, T. I. Arefieva, N. Yu. Ruleva, A. Yu. Filatova, A. M. Schinova, A. K. Osokina, E. A. Noeva, E. A. Zharova, S. I. Provatorov  
Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the blood frequencies of lymphocyte and monocyte subpopulations in patients with stable coronary heart disease receiving atorvastatin 20 mg (>6 months) or non-receiving statins; and the effect of one week high-intensive treatment with atorvastatin 80 mg on these parameters and monocyte chemokine receptor expression.

**Materials and methods:** 42 patients with stable angina were enrolled, 29 patients had been receiving atorvastatin 20 mg for at least 6 months, and 13 patients hadn't received statins. Blood frequencies of CD3<sup>+</sup>-cells, including CD4<sup>+</sup>- and CD8<sup>+</sup>- cells, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup> regulatory T-cells (T-reg), CD19<sup>+</sup>-B-lymphocytes, CD3-CD(16+56)<sup>+</sup>-NK-lymphocytes, CD14<sup>+</sup>+CD16<sup>-</sup> and CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>-monocytes were estimated via flow cytometry. In 10 patients the dynamics of lymphocyte and monocyte subpopulations in blood as well as the expression of chemokine receptors (CCR2, CCR5, CX3CR1) were analyzed after 1 week of atorvastatin 80 mg per day.

**Results:** Blood frequencies of T-reg were elevated in patients receiving atorvastatin 20 mg. No differences in circulating levels of other cell subpopulations were observed. The increase of atorvastatin from 20 to 80 mg per day lead to a further significant elevation of T-reg levels and to a decrease of the expression of CCR5 receptors by monocytes and lymphocytes on the 7th day of treatment.

**Conclusion:** Our results demonstrate the immunomodulating properties of atorvastatin, with the dose-dependent elevation of circulating T-reg level, and the decline of CCR5 chemokine receptor expression by monocytes and lymphocytes after a short period of high-intensive treatment.

**Keywords:** atherosclerosis, inflammation, atorvastatin, regulatory T-lymphocytes, chemokine receptors.

## Введение

В настоящее время атеросклероз рассматривается как хронический воспалительный процесс в артериальной стенке, обусловленный действием различных повреждающих факторов, главным образом нарушением липидного обмена [1–3]. На всех этапах формирования в атеросклеротической бляшке обнаруживаются различные субпопуляции лимфоцитов: CD4<sup>+</sup>-Т-хелперные лимфоциты, CD8<sup>+</sup>-цитотоксические Т-лимфоциты, естественные киллеры (NK), NKT-клетки, В-лимфоциты, а также минорные субпопуляции, в том числе регуляторные Т-лимфоциты (T-reg). Лимфоциты вносят существенный вклад в регуляцию воспалительного процесса. Так, субпопуляции Т-хелперов 1 типа, цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-, NKT-клеток оказывают проатерогенный эффект [4], в то время как Т-рег способны оказывать противовоспалительное и антиатерогенное действие, что было продемонстрировано в экспериментальных моделях у животных [5, 6]. Показана взаимосвязь иммунного дисбаланса, протекающего с подавлением регуляторного звена лимфоцитов, с прогрессирующим и нестабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) [7, 8].

В периферической крови человека естественные регуляторные Т-клетки составляют 5–10% от CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и характеризуются высокой мембранной плотностью рецептора ИЛ-2 (идентифицируемого по  $\alpha$ -субъединице CD25) и низкой экспрессией рецептора ИЛ-7 (идентифицируемого по  $\alpha$ -субъединице CD127). Специфическим маркером Т-рег является наличие внутриклеточного фактора транскрипции FOXP3 [9, 10]. Фенотипирование данной субпопуляции Т-лимфоцитов на основании анализа поверхностных маркеров

(CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>) с 96%-ной специфичностью соответствует фенотипированию по FOXP3 [11–13].

Моноциты, участвуя в формировании врожденного и приобретенного иммунного ответа, играют одну из ключевых ролей в инициации и развитии атеросклероза [14]. Моноциты мигрируют из крови в обогащенные липопротеинами области интимы артерий и под влиянием факторов (макрофагального колониестимулирующего фактора и др.), продуцируемых активированным эндотелием, дифференцируются в макрофаги. Этот процесс контролируется хемотаксическими цитокинами (хемокинами), которые продуцируются клетками сосудистой стенки в месте ее повреждения [15]. Наиболее изученными из них являются моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1, по номенклатуре хемокинов – CCL2), взаимодействующий с рецептором CCR2, и хемокин RANTES (от «regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted», CCL5), который вырабатывается активированными Т-лимфоцитами и связывается с рецепторами CCR1 и CCR5. Также известно, что в процессах формирования и дестабилизации атеросклеротической бляшки (АБ) важную роль играет единственный представитель CX3C-семейства хемокинов – фракталкин (CX3CL1), рецептором которого является CX3CR1 [14, 16]. Так, в исследованиях у мышей было продемонстрировано существенное замедление атерогенеза при мутации гена фракталкина или делеции гена, кодирующего его рецептор [17, 18].

Моноциты поглощают окисленные липопротеины и другие проатерогенные молекулы и превращаются в характерные для атеросклеротических бляшек пенные клетки [19]. В крови человека присутствуют несколько популяций моноцитов, различающихся функционально и фенотипически.

Моноциты принято подразделять на классическую (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>) и неклассическую субпопуляции (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>), однако несколько лет назад Международным союзом иммунологов и ВОЗ была выделена также промежуточная (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) субпопуляция [20, 21]. Показано, что относительное содержание в кровотоке моноцитов промежуточной и неклассической субпопуляций возрастает при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях, в том числе при атеросклерозе [22].

С позиций доказательной медицины ключевой группой лекарственных препаратов, эффективных для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а также позволяющих затормозить прогрессирование атеросклероза, являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – статины [23]. Помимо липидснижающего действия для большинства статинов выделяют плейотропные эффекты: они способны восстанавливать нарушенную функцию эндотелия, оказывать противовоспалительное действие, подавлять развитие окислительного стресса, а также обладают антикоагулянтными, антиоксидантными, антипролиферативными и антиаритмическими свойствами [23–27]. В исследовании Mausner-Fainberg K. et al. (2007 г.) была показана способность аторвастатина в дозе 10 мг/сут на протяжении 4–8 недель приема достоверно повышать количество Т-рег в периферической крови, что авторы рассматривают как один из возможных механизмов иммуномодулирующего действия данного препарата [28]. Rodríguez-Perea с соавт. получили аналогичные данные в отношении ловастатина в дозе 40 мг/сут [29].

Целью настоящей работы явилось проведение сравнительного анализа содержания различных субпопуляций лимфоцитов крови у больных стабильной ИБС, которые длительное время принимали аторвастатин в дозе 20 мг или не принимали статины, а также изучение влияния интенсивной терапии аторвастатином в дозе 80 мг в течение короткого курса (7 суток) на данные показатели и уровни экспрессии моноцитами рецепторов хемокинов CCL2, CCL5 и фракталкина, соответственно CCR2, CCR5 и CX3CR1.

## Материалы и методы

### Пациенты

В исследовании приняли участие 42 пациента мужского пола со стабильной стенокардией напряжения I–III функциональных классов. 29 пациентов до включения в исследование принимали аторвастатин в дозе 20 мг не менее 6 месяцев, 13 пациентов не принимали статины до включения в исследование. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Все пациенты получали стандартную терапию для больных ИБС: аспирин 100 мг/сут, по показаниям – бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты.

В исследование не включались больные с острым коронарным синдромом, острым нарушением мозгового кровообращения и оперативными вмешательствами (в т.ч. транслюминальной баллонной ангиопластикой) в предшествующие 6 месяцев, злокачественными новообразованиями, тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, с инфекционными или воспалительными заболеваниями, сахарным диабетом в стадии декомпенсации, а также пациенты, принимающие иммуностропные препараты. У всех пациентов определяли содержание субпопуляций лимфоцитов и моноцитов крови при включении в исследование. У 10 пациентов, ранее принимавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут, проводили исследование субпопуляционного состава лимфоцитов и моноцитов, а также экспрессии моноцитами хемокиновых рецепторов в динамике – через 7 суток после начала интенсивной терапии статинами (аторвастатин в дозе 80 мг/сут).

### Имунофенотипирование клеток крови

Для исследования субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови образцы крови забирали в цитратный антикоагулянт и хранили не более 2 часов до иммунофенотипирования клеток.

Имунофенотипирование клеток проводили методом прямой иммунофлуоресценции с использованием флуоресцентно меченных (-FITC, -PE, -PC5, -APC) моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD25, CD45, CD56, CD127, CCR2, CX3CR1, CCR5 (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, eBioscience, Beckman Coulter). Лизис эритроцитов, «окрашивание» лейкоцитов проводили в соответствии с протоколами производителей. Флуоресценцию клеток измеряли методом цитофлуориметрии в потоке с помощью программного обеспечения CellQuestPro (FACS Calibur, Becton Dickinson Immunocytometry Systems) сразу после подготовки проб, используя одни и те же настройки прибора. Лимфоциты и моноциты выделяли по параметрам бокового светорассеяния и экспрессии CD45. Определяли количество CD3<sup>+</sup>-Т-клеток, включая CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-популяции, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup> – регуляторных Т-клеток, CD19<sup>+</sup>-В-лимфоцитов, CD3-CD(16+56)<sup>+</sup>-NK-лимфоцитов, оценивали содержание субпопуляций моноцитов крови – CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> классических и CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>-субпопуляции, включающей промежуточные и неклассические моноциты. Уровень экспрессии мембранных рецепторов оценивали по средней интенсивности флуоресценции (mean fluorescence intensity, MFI) клеток, окрашенных соответствующими антителами.

### Статистическая обработка

Для описания распределений использовались медиана и интерквартильный размах (25-й–75-й процентиль). Для межгрупповых сравнений

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от исходной терапии

Параметры	Пациенты, не принимавшие статины (n = 13)	Пациенты, принимавшие статины (n = 29)	P
Возраст, лет	49 [46; 61]	58 [53; 64]	0,08
Курение	8 (62%)	20 (70%)	0,64
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,5 [27,5; 33,3]	28,0 [25,0; 30,0]	0,17
АГ	10 (77%)	25 (82,6%)	0,49
Прием бета-блокаторов	6 (47%)	19 (65,5%)	0,24
Прием иАПФ	10 (77%)	25 (82,6%)	0,49
Общий ХС, ммоль/л	5,9 [5,4; 6,9]	4,8 [4,1; 6,3]	0,03
ТГ, ммоль/л	1,16 [0,96; 1,29]	1,12 [0,93; 1,56]	0,57
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,89 [2,35; 3,33]	2,01 [1,91; 2,34]	0,07
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,21 [1,09; 1,63]	1,19 [0,96; 1,59]	0,57

Примечание: здесь и далее данные представлены как медианы и интерквартильный размах. ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

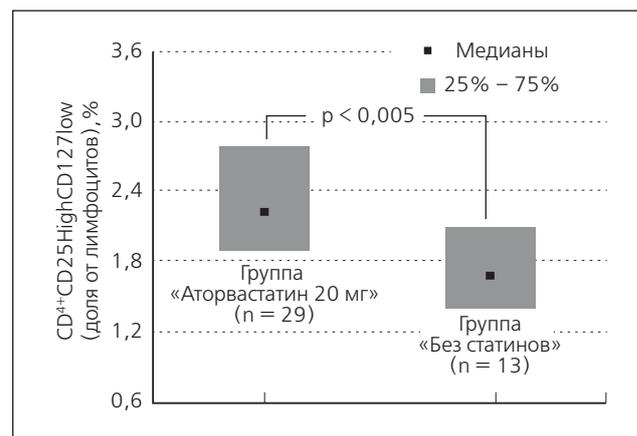
применялся U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения непарных распределений порядковых и номинальных признаков использовались тест  $\chi^2$  или тест Фишера. Для исследования динамики показателей относительно исходных уровней применялся W-критерий Уилкоксона. В работе был использован пакет статистических программ Statistica 9.0. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Как следует из табл. 1, по основным клинико-анамнестическим характеристикам и частоте приема медикаментозной терапии, за исключением статинов, группы больных не различались. У больных, длительно принимавших аторвастатин 20 мг, на фоне ожидаемой положительной картины липидного профиля имело место большее содержание Т-рег (рис. 1).

По содержанию остальных субпопуляций Т-лимфоцитов и моноцитов крови группы были сопоставимы (табл. 2).

В дальнейшем у 10 пациентов с ИБС, принимавших аторвастатин 20 мг/сут, доза аторвастатина была увеличена до 80 мг/сут. В течение короткого срока (7 суток) высокоинтенсивной терапии аторвастатином было выявлено дальнейшее значимое нарастание содержания Т-рег (рис. 2А), при этом

**Рис. 1.** Анализ содержания регуляторных Т-клеток у пациентов, длительно принимавших аторвастатин 20 мг/сут, в сравнении с больными, не получавшими статины

Примечание:  $CD4^+CD25^{high}CD127^{low}$  – регуляторные Т-лимфоциты

численность других популяций лимфоцитов не изменялась (табл. 3). Мы также не обнаружили различий в размерах классических и неклассических популяций моноцитов. Оценка уровня экспрессии рецепторов хемокинов моноцитами показала

**Таблица 2.** Сравнение показателей клеточного иммунитета у пациентов обеих групп

Показатель	Пациенты, принимавшие аторвастатин 20 мг (n = 29)	Пациенты, не принимавшие статины (n = 13)	P
Лейкоциты, млн/мл	7,6 [6,6; 8,6]	6,0 [5,5; 7,4]	0,10
Лимфоциты, %	28,4 [23,4; 33,6]	30,2 [26,4; 32,3]	0,43
Лимфоциты, млн/мл	2,13 [1,80; 2,53]	1,73 [1,54; 2,10]	0,10
CD3 <sup>+</sup> , %	69,8 [58,2; 75,2]	69,4 [65,2; 76,2]	0,62
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	41,7 [38,6; 44,0]	38,5 [32,4; 46,5]	0,13
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	26,7 [18,2; 31,0]	28,5 [26,3; 40,2]	0,19
CD3-CD(16+56) <sup>+</sup> , %	15,6 [11,5; 24,3]	17,2 [9,6; 20,5]	0,63
CD19 <sup>+</sup> , %	11,25 [7,23; 14,01]	10,12 [8,09; 12,60]	0,89
Моноциты, %	6,70 [5,56; 7,02]	7,02 [5,5; 8,02]	0,62
CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup> , %	83,5 [77,5; 87,10]	83,4 [80,3; 87,5]	0,75
CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> , %	16,5 [11,5; 18,3]	16,6 [13,7; 18,3]	0,85

Примечание: содержание субпопуляций лимфоцитов выражено как процентное отношение к общим лимфоцитам, субпопуляций моноцитов – к общим моноцитам.

**Таблица 3.** Динамика показателей клеточного иммунитета на фоне недельной терапии аторвастатином 80 мг/сут

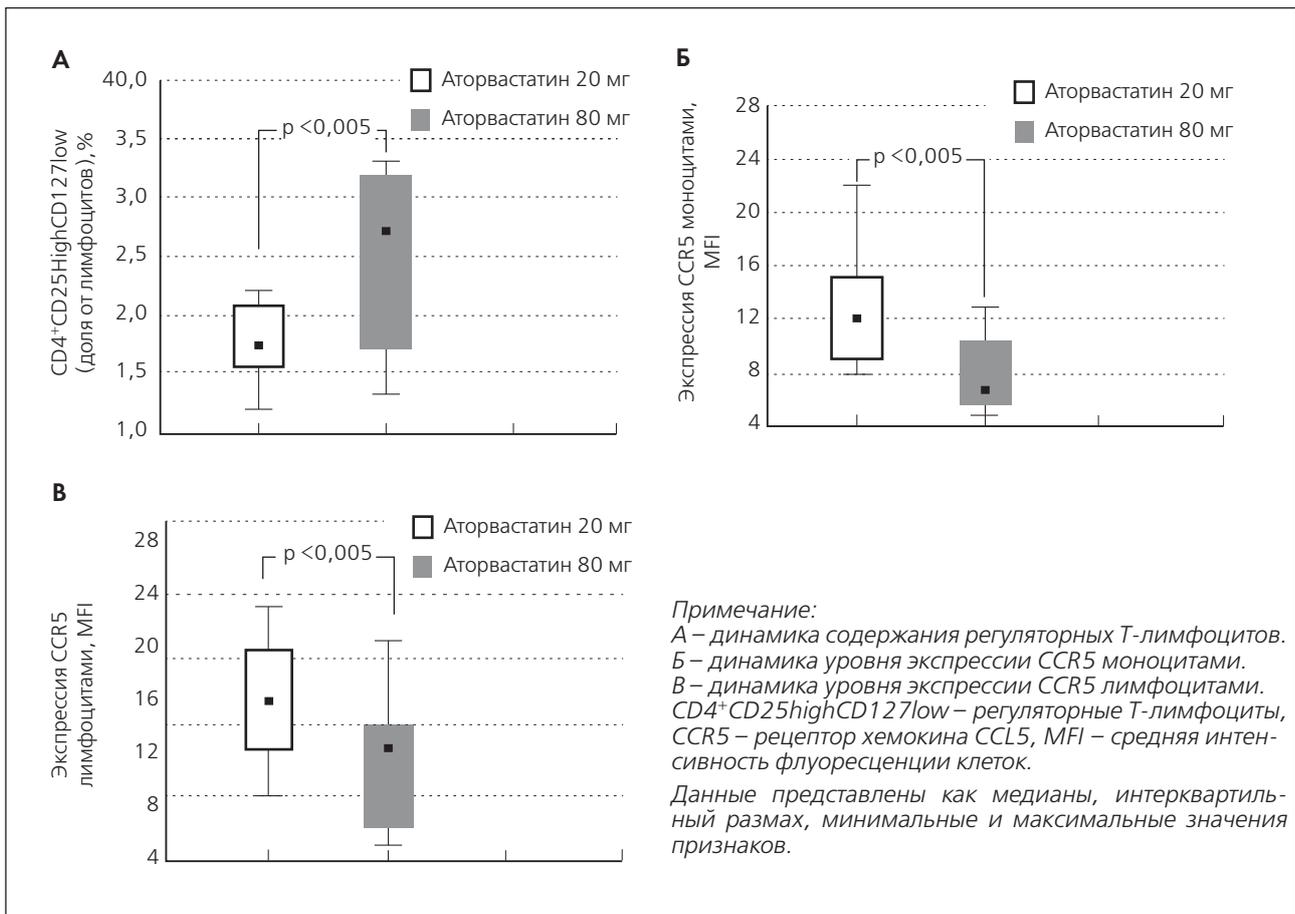
Показатель	Аторвастатин 20 мг/сут	Аторвастатин 80 мг/сут, 7 суток	P
Лимфоциты, тыс/мкл	2,01 [1,8; 2,4]	2,14 [1,8; 2,3]	>0,1
Лимфоциты, %	30,5 [27,0; 32,8]	30,0 [27,1; 34,9]	>0,1
CD3 <sup>+</sup> , %	63,0 [56,7; 73,0]	62,5 [58,2; 74,2]	0,1
CD4 <sup>+</sup> , %	40,5 [38,4; 43,5]	41,7 [35,6; 43,6]	>0,1
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	24,5 [17,9; 29,5]	23,5 [20,0; 29,9]	>0,1
CD3-CD(16+56) <sup>+</sup> , %	18,0 [14,5; 34,5]	24,75 [12,5; 36,75]	>0,1
CD19 <sup>+</sup> , %	12,2 [7,03; 19,85]	10,25 [8,23; 13,9]	>0,1
Моноциты, %	5,0 [3,88; 6,45]	5,65 [5,0; 6,0]	>0,1
CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup> , %	78,2 [72,75; 84,25]	82,5 [77,38; 84,8]	>0,1
CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> , %	21,8 [14,0; 23,23]	17,5 [12,88; 23,35]	>0,1
CCR2 (MFI)	83,0 [62,3; 103,5]	70,5 [67,5; 77,0]	>0,1
CX3CR1 (MFI)	10,0 [9,4; 21,1]	7,1 [6,0; 15,3]	>0,1

снижение количества CCR5 на поверхности клеток, экспрессия молекул CX3CR1 и CCR2 существенно не изменялась (рис. 2Б, табл. 3). Следует отметить, что снижение экспрессии рецепторов CCR5 наблюдалось и в лимфоцитах (рис. 2В), при этом количество CCR5<sup>+</sup>-лимфоцитов достоверно не изменялось (данные не представлены).

### Обсуждение

Лимфоциты регулируют выраженность воспаления в артериальной стенке и, таким образом, вовлечены в процессы инициации и прогрессирования атеросклероза. Регуляторные Т-лимфоциты являются основной субпопуляцией лимфоцитов,

**Рис. 2.** Динамика содержания регуляторных Т-клеток и экспрессии CCR5 моноцитами и лимфоцитами после увеличения дозы аторвастатина до 80 мг/сут в течение недели



осуществляющей гомеостаз иммунной системы за счет супрессорной активности по отношению к другим клеткам, в том числе эффекторным Т-лимфоцитам [30].

На сегодняшний день активно изучается роль Т-рег в прогрессировании атеросклероза различных сосудистых бассейнов. Многочисленными исследованиями подтверждено уменьшение содержания Т-рег в кровотоке при остром коронарном синдроме, по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией и субъектами с интактными коронарными артериями [31–34]. Низкие уровни циркулирующих Т-рег ассоциированы с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий у больных стабильной ИБС [7].

Механизмы реализации противовоспалительной активности регуляторных Т-лимфоцитов при атеросклерозе, по всей видимости, носят комплексный характер: данная субпопуляция клеток секретирует противовоспалительные цитокины [35–37], может снижать локальную концентрацию ИЛ-2, необходимого для реализации активности эффекторных клеток [38], препятствовать реализации цитолитической активности НК-клеток [39], воздействовать на моноциты и макрофаги [40, 41].

Статины являются ключевыми липидснижающими препаратами для лечения пациентов высокого риска с атеросклерозом различных сосудистых бассейнов. Блокируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез мевалоната в гепатоцитах, статины препятствуют синтезу холестерина. Помимо этого, ингибируется синтез ряда биологически активных производных мевалоната (изопентинилпирофосфат, геранилпирофосфат, фарнезилпирофосфат и др.), задействованных в регулировании клеточных функций (т.н. мевалонат-зависимые эффекты статинов). Мевалонат-независимые эффекты статинов также обусловлены их прямым взаимодействием с молекулами адгезии лимфоцитов, рецептором витамина D3 и рядом внутриклеточных факторов. Кроме того, статины ингибируют дифференцировку и активацию провоспалительных и проатерогенных лимфоцитов (Т-хелперы 17) и стимулируют образование Т-рег [42, 43]. На фоне приема статинов отмечено не только увеличение количества циркулирующих Т-рег [29, 44], но и содержание Т-рег в АСБ [45].

В настоящем исследовании мы продемонстрировали более высокие уровни регуляторных Т-клеток у пациентов с ИБС, длительное время принимавших аторвастатин 20 мг, по отношению

к пациентам, не принимавшим статины, что согласуется с представлениями об иммуномодулирующем действии аторвастатина. Дальнейшее значимое повышение содержания регуляторных Т-лимфоцитов в крови пациентов со стабильной стенокардией на фоне короткого курса высокоинтенсивной терапии аторвастатином 80 мг отражает дозозависимый эффект препарата на иммунологические показатели пациента. Полученные данные являются основанием для дальнейшего изучения иммуномодулирующих свойств статинов, используемых в настоящее время в клинике, в особенности с учетом их химических свойств, биодоступности, фармакокинетических характеристик.

Способность статинов снижать содержание воспалительных маркеров в крови пациентов общеизвестна [46]. Несмотря на то, что механизм противовоспалительного действия статинов в настоящее время продолжает оставаться предметом дискуссий, большинство исследователей сходится во мнении, что именно благодаря ему улучшается прогноз пациентов, независимо от липидснижающего действия этой группы препаратов [47]. Регуляторные Т-лимфоциты, взаимодействуя с другими субпопуляциями лейкоцитов в очаге воспаления, оказывают выраженное противовоспалительное действие [48]. Возможно, влияние статинов на соотношение различных про- и противовоспалительных субпопуляций лимфоцитов вносит свой вклад в реализацию антиатерогенного эффекта препаратов. На основании представленных нами результатов прослеживается четкая связь между повышением дозы аторвастатина и значимым увеличением содержания регуляторных Т-лимфоцитов в крови. Небольшое количество пациентов в группе не позволяет анализировать зависимость между содержанием в крови Т-рег и клиническим прогнозом, для этого требуются отдельные исследования, большие по объему и более длительные по продолжительности наблюдения.

Данные о влиянии статинов на фенотип моноцитов и на экспрессию рецепторов хемокинов лейкоцитами единичны. В культуре макрофагов человека было показано, что статины (симвастатин) способны мевалонат-зависимым путем подавлять экспрессию ряда хемокинов и хемокиновых рецепторов, включая CCR2 и CCR5 [49]. Аналогичное действие статинов было выявлено в культуре CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, где ловастатин, мевастатин и симвастатин снижали экспрессию клетками CCL5 и CX3CR1 [50]. Однако эти данные пока не нашли однозначного подтверждения в исследованиях *in vivo*. Так, было выявлено, что у больных с ИБС, по сравнению с донорами без признаков заболевания, имеет место повышенное содержание

мРНК-рецепторов CCR1, CCR2 и CCR5 в лизатах мононуклеарных лейкоцитов, а прием пациентами в течение 6 месяцев аторвастатина (80 мг/сут) или симвастатина (20 мг/сут) сопровождается снижением содержания мРНК CCR1 и CCR2, но не CCR5 [51]. По данным Higuita E. A. et al. (2013 г.), ловастатин (40 мг/сут) или аторвастатин (20 мг/сут) при приеме в течение 45 суток не влияют на экспрессию CCR5 и CXCR4 лимфоцитами доноров [52].

В данном исследовании мы не выявили значимых различий в содержании классической и неклассической субпопуляций моноцитов крови у больных, принимавших аторвастатин 20 мг, и пациентов, не принимавших статины, а также существенного влияния высокоинтенсивной терапии аторвастатином 80 мг в течение 7 суток на субпопуляционный состав моноцитов, что также может объясняться малочисленностью групп. Однако было отмечено снижение экспрессии рецептора CCR5 моноцитами, а также лимфоцитами крови у больных, принимавших аторвастатин 80 мг/сут. Снижение экспрессии данных рецепторов может отражать подавление способности клеток к миграции в очаг воспаления, в том числе в АСБ.

## Заключение

У больных стабильной ИБС, длительное время принимавших аторвастатин 20 мг, содержание в крови антиатерогенных регуляторных Т-клеток выше по сравнению с пациентами, не принимавшими статины, что согласуется с гипотезой об иммуномодулирующем действии статинов. Увеличение дозы аторвастатина у пациентов со стабильной стенокардией с 20 до 80 мг/сут в течение недели приводит к значительному повышению количества циркулирующих в крови регуляторных Т-лимфоцитов и снижению уровня экспрессии рецепторов CCR5 на поверхности моноцитов и лимфоцитов. Этот эффект аторвастатина может вносить вклад в реализацию антиатерогенного действия данной группы препаратов.

## Конфликт интересов

Коллектив авторов декларирует об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J.* 1999;138(5):419–20.
2. National Cholesterol Education Program. Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Bethesda, Md: National heart, lung, and Blood Institute, 1993. (NIH publication no. 93-3095).
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease; the Scandinavian Simvastatin Survival study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383–9.
4. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:165–97.
5. Taleb S, Herbin O, Ait-Oufella H, Verreth W, Gourdy P. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(12):2691–8.
6. Mallat Z, Taleb S, Ait-Oufella H, Tedgui A. The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):364–9.
7. Potekbina AV, Pylaeva EA, Provatorov SI, Ruleva NYu, Masenko VP, Noeva EA, Krasnikova TL, Arefieva TI. Treg/Tb17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;238:17–21.
8. Wigren M, Bjorkbacka H, Andersson L, Ljungcrantz I, Fredrikson GN, Persson M, Bryngelsson C, Hedblad B, Nilsson J. Low levels of circulating CD4+FoxP3+ T cells are associated with an increased risk for development of myocardial infarction but not for stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2000–4.
9. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299:1057–61.
10. Yarilin AA. Natural regulatory T cells. *Russian Medical Journal, 2007;1:43–8. Russian (Ярилин АА. Естественные регуляторные Т-клетки. Российский медицинский журнал, 2007;1:43–8).*
11. Hofmann HJ. CD4dimCD25bright Treg cell frequency above a standardized gating threshold are similar in asthmatics and control. *Cytometry.* 2007;71A:371–8.
12. Baecher Allan C, Brown JA, Freeman GJ, Hafler DA. CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol.* 2001;167:1245–53.
13. Liu W, Putnam AL, Xu Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, Gottlieb PA, Kapranov Ph, Thomas R, Gingeras TR, Fazekas de St Groth B, Clayberger C, Soper DM, Ziegler SF, Bluestone JA. CD127 expression inversely correlates with FOXP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J Exp Med.* 2006;203:1701–11.
14. Chazov EI. Guide to Cardiology Manual of Cardiology, Volume 1. M: Practica; 2014. Russian (Чазов ЕИ. Руководство по кардиологии, том 1. М: Практика; 2014 г).
15. Kubtina NB, Arefieva TI, Arefieva AM, Akchurin RS, Krasnikova TL. Expression of chemokines and cytokines in atherosclerotic plaques and internal membrane of the arteries in patients with coronary artery disease. *Ter Arkh.* 2008;80(4):63–9. Russian (Кухтина НБ, Арефьева ТИ, Арефьева АМ, Акчури РС, Красникова ТЛ. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и интиме артерий у больных ИБС. Терапевтический архив 2008;80(4):63–9).
16. Imai T, Hieshima K, Haskell C, Baba M, Nagira M, Nishimura M, Kakizaki M, Takagi S, Nomiyama H, Schall TJ, Yoshie O. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell.* 1997;91:521–30.
17. Combadiere C, Potteaux S, Gao JL, Esposito B, Casanova S, Lee EJ, Debre P, Tedgui A, Murphy PM, Mallat Z. Decreased atherosclerotic lesion formation in CX3CR1/apolipoprotein E double knockout mice. *Circulation.* 2003;107:1009–16.
18. Teupser D, Pavlides S, Tan M, Gutierrez-Ramos JC, Kolbeck R, Breslow JL. Major reduction of atherosclerosis in fractalkine (CX3CL1)-deficient mice is at the brachiocephalic artery, not the aortic root. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:17795–800.
19. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation.* 2007;116(16):1832–44.
20. Ziegler-Heitbrock L, Hofer TP. Toward a refined definition of monocyte subsets. *Front Immunol.* 2013;4:23. doi: 10.3389/fimmu.
21. Hristov M, Schmitz S, Nauwelaers F, Weber C. A flow cytometric protocol for enumeration of endothelial progenitor cells and monocyte subsets in human blood. *J Immunol Methods.* 2012;381(1–2):9–13.
22. Merino A, Buendia P, Martin-Malo A, Aljama P, Ramirez R, Carracedo J. Senescent CD14+CD16+ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity. *J Immunol.* 2011;186(3):1809–15.
23. Belenkov YN, Sergienko IV, Lyakishev AA, Kukharchuk VV. Statins in current cardiology practice. M. 2007;64:17–31. Russian (Беленков ЮН, Сергиенко ИВ, Лякишев АА, Кухарчук ВВ. Статины в современной кардиологической практике. М. 2007;64:17–31).
24. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1712–9.

25. Lefer AM, Scalia R, Lefer DJ. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2001;49:281-7.
26. Haendeler J, Hoffmann J, Zeiber AM, Dimmeler S. Antioxidant Effects of Statins via S-Nitrosylation and Activation of Thioredoxin in Endothelial Cells. A Novel Vasculoprotective Function of Statins. *Circulation.* 2004;110:856-61.
27. Dichtl W, Dulak J, Frick M, Alber HF, Schwarzscher SP, Mikko PS, Ares, Nilsson J, Pachinger O, Weidinger F. HMG-CoA Reductase Inhibitors Regulate Inflammatory Transcription Factors in Human Endothelial and Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:58-63.
28. Mausner-Fainberg K, Luboshits G, Mor A, Maysel-Auslender S, Rubinstein A, Keren G, George J. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4+CD25+ T cells. *Atherosclerosis.* 2008;197:829-39.
29. Rodriguez-Perea A-L, Carlos J. Montoya, Olek S, Chougnnet CA, Velilla PA. Statins Increase the Frequency of Circulating CD4+FOXP3 Regulatory T Cells in Healthy Individuals. *Journal of Immunol. Research.* 2015, Article ID 762506.
30. Mallat Z, Taleb S, Ait-Oufella H, Tedgui A. The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):364-9.
31. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135-43.
32. Mor A, Luboshits G, Planer D, Keren G, George J. Altered status of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2530-7.
33. Zhao YQ, Fu Q, Li ZL, Yan QN, Wu HC, Miao F, Lu YH, Liu YF. Changes of CD4+CD28- T cell and CD4+CD25+ regulatory T cell subsets in patients with coronary heart disease. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2007;27(4):474-6.
34. Zhao Z, Qi YZ, Yuan ZY, Cheng ML, Ji YQ, Yang XB. Changes of Foxp3(+); regulatory T cells in patients with acute coronary syndrome. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2011;27(8):893-5.
35. Cools N, Ponsaerts P, Van Tendeloo VF, Berneman ZN. Regulatory T cells and human disease. *Clin Dev Immunol.* 2007;2007:891-5.
36. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. Regulatory T cell immunity and its relevance to atherosclerosis. *Intern Med.* 2008;263:489-99.
37. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, Cross R, Seby D, Blumberg RS, Vignali DA. The inhibitory cytokine IL 35 contributes to regulatory T cell function. *Nature.* 2007;450:566-9.
38. De la Rosa M, Rutz S, Dorninger H, Scheffold A. Interleukin 2 is essential for CD4+CD25+ regulatory T cell function. *Eur. J Immunol.* 2004;34:2480-8.
39. Cao X, Cai SF, Febniger TA, Song J, Collins LI, Piwnica-Worms DR, Ley TJ. Granzyme B and perforin are important for regulatory T cell mediated suppression of tumor clearance. *Immunity.* 2007;27:635-46.
40. Tiemessen MM, Jagger AL, Evans HG, van Herwijnen MJ, John S, Taams LS. CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104:19446-51.
41. Taams LS, Akbar AN. Peripheral generation and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2005;293:115-31.
42. Miida T, Hirayama S, Nakamura Y. Cholesterol-independent effects of statins and new therapeutic targets: ischemic stroke and dementia. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11:253-64.
43. Ulivieri C, Baldari CT. Statins: from cholesterol-lowering drugs to novel immunomodulators for the treatment of Th17-mediated autoimmune diseases. *Pharmacol Res.* 2014;88:41-52.
44. Hu Z, Li D, Hu Y, Yang K. Changes of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with acute coronary syndrome and the effects of atorvastatin. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* 2007;27(5):524-7.
45. Meng X, Zhang K, Li J, Dong M, Yang J, An G, Qin W, Gao F, Zhang C, Zhang Y. Statins induce the accumulation of regulatory T cells in atherosclerotic plaque. *Mol Med.* 2012;18:598-605.
46. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, Szarek M, Libby P, Ganz P. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation.* 2003;108(13):1560-6.
47. Van der Meij E, Koning GG, Vriens PW, Peeters MF, Meijer CA, Lindeman JH. A clinical evaluation of statin pleiotropy: statins selectively and dose-dependently reduce vascular inflammation. *PLoS One.* 2013;8(1):53882.
48. Jacques Zimmer, Emmanuel Andrus, Francois Hentges. NK cells and Treg cells: A fascinating dance cheek to cheek. *European Journal of Immunology.* 2008;38:2942-5.

49. Veillard NR, Braunersreuther V, Arnaud C, Burger F, Pelli G, Steffens S, Mach F. Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages. *Atherosclerosis*. 2006;188(1):51-8.
  50. Nabatov AA, Pollakis G, Linnemann T, Paxton WA, de Baar MP. Statins disrupt CCR5 and RANTES expression levels in CD4(+) T lymphocytes in vitro and preferentially decrease infection of R5 versus X4 HIV-1. *PLoSOne*. 2007;2(5):470.
  51. Waebre T, Damas JK, Gullestad L, Holm AM, Pedersen TR, Arnesen KE, Torsvik H, Froland SS, Semb AG, Aukrust P. Hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors down-regulate chemokines and chemokine receptors in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1460-7.
  52. Higuera EA, Jaimes FA, Rugeles MT, Montoya CJ. In vivo effect of statins on the expression of the HIV co-receptors CCR5 and CXCR4. *AIDS Res Ther*, 2013, May; 10:10. DOI: 10.1186/1742-6405-10-10.
-

# Связь концентрации остеоопонтина с тяжестью коронарного атеросклероза и остеопенического синдрома у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца

О. Л. Барбараш<sup>1,2</sup>, В. В. Кашталап<sup>1,2</sup>, М. В. Зыков<sup>1</sup>, А. А. Новицкая<sup>1</sup>, О. Н. Хрячкова<sup>1</sup>, А. Н. Коков<sup>1</sup>, А. В. Воронкина<sup>3</sup>, И. А. Шибанова<sup>1</sup>, Т. А. Раскина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Кемерово

<sup>3</sup> МБУЗ «ГКБ №3 имени Подгорбунского», г. Кемерово

## Абстракт

**Цель:** оценка концентрации в плазме крови остеоопонтина у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от выраженности остеопороза, коронарного атеросклероза и кальцификации коронарных артерий.

**Материал и методы:** включены 111 пациентов-мужчин с верифицированной стабильной ИБС. Оценивали: коронарографию, мультиспиральную компьютерную томографию, денситометрию, эхокардиографию, концентрацию в крови остеоопонтина.

**Результаты:** у пациентов с поражением коронарных артерий по Syntax выше 22 концентрация остеоопонтина на 50% превышала таковую с поражением менее 22 баллов [7,75 (5,14–8,97) vs 5,14 (4,30–7,96) г/мл,  $p=0,01$ ]. При фракции выброса левого желудочка менее 40% концентрация остеоопонтина была в 2 раза выше по сравнению с больными с большими значениями фракции выброса [8,5 (7,65–10,32) и 4,6 (4,48–7,12),  $p<0,001$ ]. Выявлена прямая корреляционная связь остеоопонтина с конечным систолическим и диастолическим объемами левого желудочка ( $r=0,22$ ;  $p=0,02$  и  $r=0,21$ ;  $p=0,03$ ) и толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка ( $r=0,24$ ;  $p=0,02$  и  $r=0,31$ ;  $p<0,001$ ). Не выявлено связи концентрации остеоопонтина со степенью кальциноза коронарных артерий и остеопении.

**Выводы:** концентрация остеоопонтина у больных ИБС коррелирует со степенью тяжести коронарного атеросклероза, а также с показателями ремоделирования левого желудочка.

**Ключевые слова:** остеоопонтин, коронарный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, кальциноз, остеопенический синдром, ремоделирование миокарда.

## Association of osteopontin level with coronary atherosclerosis and osteoporosis in male patients with stable coronary artery disease

O.L. Barbarash<sup>1,2</sup>, V.V. Kashtalap<sup>1,2</sup>, Zykov M.V.<sup>1</sup>, A.A. Novitskaya<sup>1</sup>, O.N. Hryachkova<sup>1</sup>, A.N. Kokov<sup>1</sup>, A.V. Voronkina<sup>3</sup>, I.A. Shibanova<sup>1</sup>, T.A. Raskina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> «Kemerovo State Medical Academy», Kemerovo, Russia

<sup>3</sup> «Clinical hospital # 3 named by M. A. Podgorbunsky», Kemerovo, Russia

## Abstract

**Objective:** to measure plasma levels of osteopontin in patients with stable coronary artery disease depending on the severity of osteoporosis, coronary atherosclerosis and coronary artery calcification.

**Material and Methods.** 111 male patients with verified stable coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting were included in the study. The mean age of the patients was 59.8 (55; 70) years. The inclusion criteria were as follows: age <75 years; stable angina I–III functional class. The exclusion criteria were as follows: severe comorbidities, angina IV functional class, severe heart failure, prior coronary revascularization. All patients underwent coronary angiography, multislice computed tomography, densitometry, echocardiography, blood sampling to measure osteopontin levels.

**Results:** 14.4% of patients had single-vessel coronary artery disease (CAD), 24.3%—two-vessel CAD, 61.3%—three-vessel CAD. Mild coronary artery (CA) lesions quantified by the Syntax score were found in 44.2% of patients, moderate— in 30.6% of patients, and severe— in 25.2% of patients. Minor coronary artery calcification (CAC) was detected in 9.9% of patients, mild CAC— in 7.2% of patients, moderate— in 25.2% of patients, severe— in 57.7% of patients. 52.2% of patients had osteopenia, 27.9% of patients— osteoporosis, and 19.8% of patients had normal bone mineral density. Plasma osteopontin levels were 50% higher in patients with the Syntax score above 22 compared to those patients who had the Syntax score below 22 [7.75 (5.14–8.97) vs 5.14 (4.30–7.96) ng/ml,  $p=0.01$ ]. Osteopontin levels were two times higher in patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) <40% compared to patients with higher LVEF [8.5 (7.65–10.32) vs. 4.6 (4.48–7.12),  $p<0.001$ ]. Osteopontin levels were 48% higher in patients >60 years with the Syntax score of >22, than in those with less severe lesions. A direct correlation between osteopontin levels and left ventricular end systolic and diastolic volumes ( $r=0.22$ ;  $p=0.02$ ;  $r=0.21$ ;  $p=0.03$ ) and interventricular septum and left ventricular posterior wall ( $r=0.24$ ;  $p=0.02$ ;  $r=0.31$ ;  $p<0.001$ ) thickness has been identified.

**Conclusion:** osteopontin levels in patients with coronary artery disease correlate with the severity of coronary atherosclerosis, particularly in patients over 60 years, as well as with the parameters of left ventricular remodeling.

**Keywords:** osteopontin, coronary atherosclerosis, coronary artery disease, calcification, osteopenic syndrome, myocardial remodeling.

Атеросклероз и остеопороз являются важной социальной и медицинской проблемой. У лиц в возрасте старше 50 лет эти состояния определяют основные причины снижения продолжительности и качества жизни [1].

Исследования последних лет показали общность их факторов риска, основных механизмов развития, подходов к профилактике и лечению [2]. Кроме того, продемонстрировано, что костная и сосудистая ткани характеризуются рядом общих морфологических и молекулярных свойств [3]. Основные закономерности этих «кальций-дефицитных болезней» рассматриваются в популяции женщин в период постменопаузы [4]. У мужчин подобные закономерности по-прежнему являются менее изученными.

Известно, что кальцификацию сосудов потенцирует ряд биохимических факторов – маркеров формирования и резорбции кости, дисбаланс которых сопровождается развитием остеопении и остеопороза и может стимулировать минерализацию артериальной стенки и аортального клапана [5]. В самих тканях атеросклеротических бляшек и кальцинированных клапанов сердца при гистологическом исследовании нередко выявляются признаки оссификации или развития хрящевой ткани [6]. В последние годы активно обсуждается роль биологических маркеров, отражающих различные звенья нарушения гомеостаза костной тка-

ни и сосудистой стенки, в том числе остеопонтина, остеокальцина, остеопротегерина, костного изофермента щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона и многих других [7]. Однако, по мнению большинства исследователей, именно остеопонтин может рассматриваться как наиболее перспективная мишень для лабораторного мониторинга с целью оценки сердечно-сосудистого ремоделирования [8]. Остеопонтин впервые описан в 1979 году: это цитокин костного матрикса, кислый фосфорилированный гликопротеин, продуцируемый макрофагами и фибробластами, активированными Т-лимфоцитами. Остеопонтин широко представлен в эмбриональных тканях, в постнатальный же период обнаруживается в достаточно низких концентрациях в почках, костной и эпителиальной тканях. Его основная физиологическая функция – контроль биоминерализации путем ингибирования кальцификации костной ткани (название «osteopontin» – «мостик» между клетками и минералами). Остеопонтин является многофункциональным протеином, участвующим не только в процессах реконструкции костной ткани, но и занимающим важное место в продукции цитокинов, регулировании клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток, в том числе макрофагов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, лимфоцитов и фибробластов, а также проявляющим про- и противовоспалительные качества [9].

Исследования последних лет продемонстрировали связь концентрации остеопонтинина с процессами не только остеопороза, но и сердечно-сосудистого ремоделирования. Однако большинство исследований по оценке роли остеопонтинина в сердечно-сосудистом ремоделировании проведено на экспериментальных моделях, клинических исследований этого маркера крайне мало [8].

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка концентрации в плазме крови остеопонтинина у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности остеопороза, коронарного атеросклероза и кальцификации коронарных артерий.

## Материал и методы

В исследование было включено последовательно 111 мужчин, находившихся на лечении в клинике ФГБНУ «НИИ КПССЗ» с верифицированной стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в период подготовки к коронарному шунтированию. Средний возраст пациентов составил 59,8 (55; 70) года. Критериями включения являлись: возраст до 75 лет; наличие стабильной стенокардии не выше III ФК по классификации

Канадского сердечно-сосудистого общества, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, для которой характерно развитие остеопенического синдрома: с онкологическими, ревматическими, эндокринными заболеваниями (за исключением неосложненного сахарного диабета 2-го типа), заболеваниями органов пищеварения, болезнями системы крови, хронической обструктивной болезнью легких, алкоголизмом, синдромом длительной неподвижности, с приемом глюкокортикостероидов более 3 месяцев; пациенты с IV функциональным классом стенокардии и сердечной недостаточности; пациенты, перенесшие ранее коронарную реваскуляризацию.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем включенным больным выполнялись: коронароангиография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), денситометрия, эхокардиография, забор крови для определения

**Таблица 1.** Клинические характеристики обследованных пациентов

Параметры	Значения
Возраст в годах, Ме [LQ–UQ]	61 (55–65)
Курение, n (%)	66 (59,5)
АГ, n (%)	101 (91,0)
ПИКС, n (%)	88 (79,3)
ОНМК, n (%)	6 (5,4)
СД, n (%)	20 (18,0)
ФВ ЛЖ в %, Ме [LQ–UQ]	57 (48–63)
Стенозы БЦА более 50%, n %	20 (18,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [LQ–UQ]	24,8 (27,5–29,4)
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , Ме [LQ–UQ]	103 (85–123)
Наличие остеопении (бедро), n (%)	58 (52,3)
Наличие остеопороза (бедро), n (%)	31 (27,9)
Наличие остеопении (ПОП), n (%)	45 (40,5)
Наличие остеопороза (ПОП), n (%)	4 (3,6)

Примечания: АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ПОП – поясничный отдел позвоночника, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Ме – (медиана), [LQ – UQ] – верхний и нижний квартили, n – количество обследованных.

уровня маркеров минерального обмена. В табл. 1 представлены клинические характеристики пациентов, включенных в исследование.

Полипоекционная коронароангиография проводилась с использованием ангиографической установки Innova (GE, США). Оценивались варианты поражения коронарных артерий (КА): одно-, двух- и трехсосудистое. Кроме того, использовалась шкала Syntax как объективный критерий оценки тяжести коронарного атеросклероза, при этом умеренное поражение определяли при наличии <22 баллов, тяжелое – от 22 до 32, крайне тяжелое – более 32 баллов.

МСКТ проводилась с целью количественной оценки кальциноза коронарных артерий на 64-срезовом компьютерном томографе SOMATOM Sensation 64 (Siemens, ФРГ) по стандартной методике с использованием программного продукта, установленного на мультимодальной рабочей станции Leonardo (Siemens, ФРГ). Кальциевый индекс сосудов оценивали по методу Agatston, при выявлении кальциноза его степень классифицировали по 4 степеням: 1–10 – минимальный, 11–100 – средний, 101–400 – умеренный, >401 – выраженный.

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли методом двухэнергетической абсорбциометрии на рентгеновском денситометре Excell XR-46 (Norland, США) по минеральной плотности кости ( $\text{г/см}^3$ ) и показателям Т-критерия, представляющего собой количество стандартных отклонений от пика костной массы здоровой популяции в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника (тела позвонков L1–LIV). Интерпретацию результатов денситометрии по Т-критерию проводили согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007). Показатели Т-критерия менее  $-2,5$  стандартных отклонений расценивались как остеопороз, от  $-1,0$  до  $-2,5$  стандартных отклонений – как остеопения, от  $+2,5$  до  $-1$  стандартного отклонения – как нормальные показатели МПКТ.

Уровень остеопонтина (нг/мл) в плазме крови пациентов оценивался методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов (OPN Enzo, США) и в соответствии с протоколами производителей. Регистрацию результатов проводили на планшетном ридере «УНИПЛАН» (НПФ «ПИКОН», Россия) с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора.

Статистический анализ проводился при помощи программного пакета Statistica 6.0. Для количественных признаков результаты представлены в виде медианы (Me) с межквартильным интервалом (Q25%; Q75%) с учетом отсутствия нормального распределения. Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для выявления связи между изучаемыми величинами применяли корреляционный анализ по Спирмену. Для срав-

нения частот использовался критерий соответствия Пирсона –  $\chi^2$ . Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости  $p$  принимался равным или менее 0,05.

## Результаты

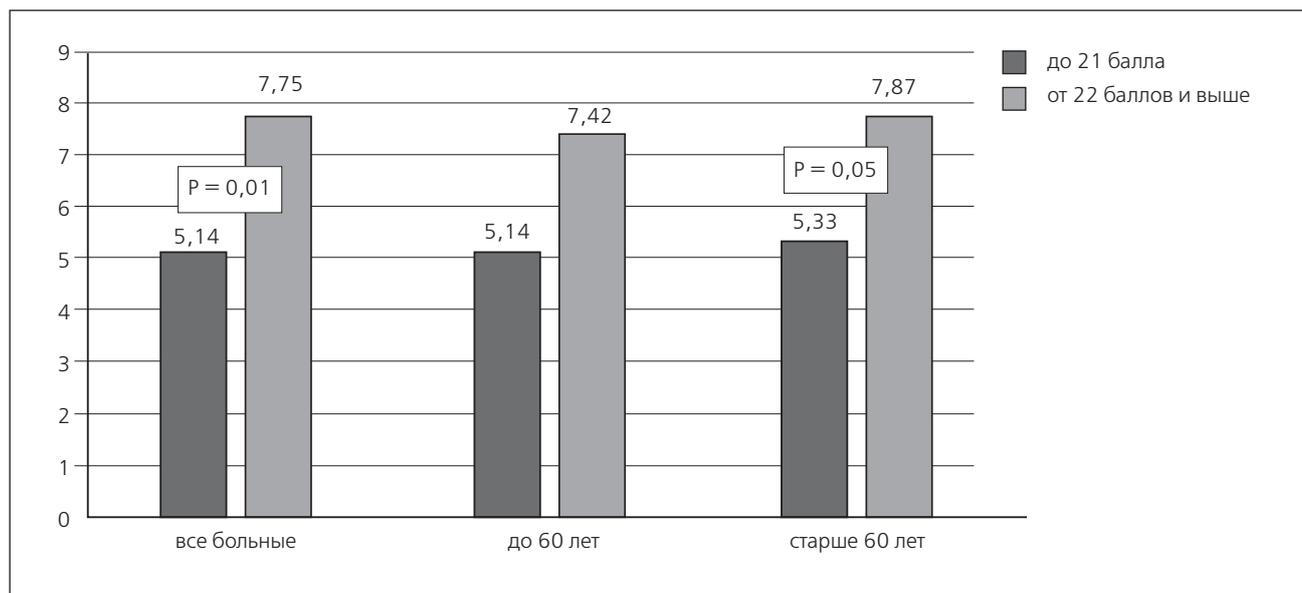
При анализе тяжести и характера поражения коронарного русла выяснилось, что у 16 (14,4%) больных выявлено однососудистое поражение КА, у 27 (24,3%) – двухсосудистое, у 68 (61,3%) – трехсосудистое. Умеренное поражение КА по данным шкалы Syntax выявлено у 49 больных (44,2%), тяжелое – у 34 (30,6%), крайне тяжелое – у 28 (25,2%). Минимальный кальциноз КА, рассчитанный по методу Agatston, регистрировался только у 11 (9,9%), средний – у 8 (7,2%), умеренный – у 28 (25,2%), выраженный – у 64 (57,7%) пациентов. Представленное распределение пациентов по тяжести коронарного поражения является закономерным отражением категории пациентов данного исследования, готовящихся к проведению открытой реваскуляризации миокарда.

По данным денситометрии бедренной кости у 58 больных (52,2%) выявлены критерии остеопении, у 31 (27,9%) – остеопороза. И только 22 пациента (19,8%) имели нормальные значения плотности костной ткани.

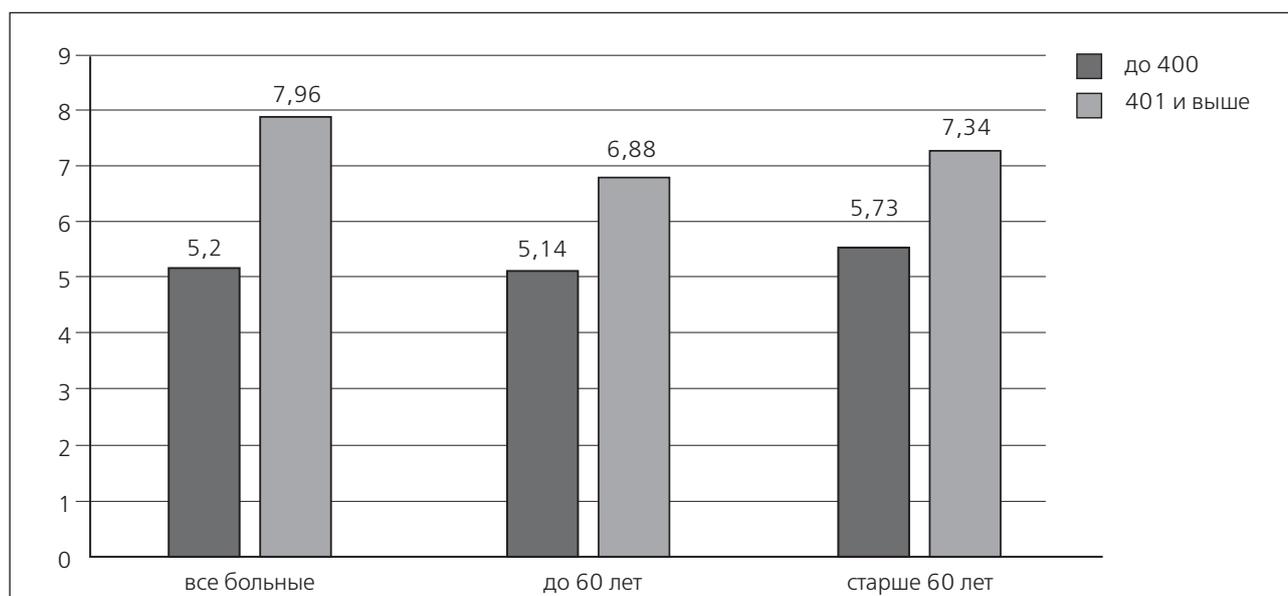
Анализ различий в уровне изучаемого биологического маркера в плазме крови у пациентов с различной степенью поражения коронарного русла показал, что у пациентов со степенью поражения коронарных артерий по Syntax от 22 и выше баллов концентрация остеопонтина на 50% превышала соответствующие значения пациентов с поражением коронарных артерий менее 22 баллов (7,75 (5,14–8,97) против 5,14 (4,30–7,96) нг/мл,  $p=0,01$ ) (рис. 1). Не выявлено достоверных различий в концентрации остеопонтина в зависимости от значений CaScore коронарных артерий, однако пациенты с более высокими значениями CaScore имели тенденцию к более высоким его значениям [7,09 (4,51–8,70) против 5,20 (4,36–7,96) нг/мл,  $p=0,33$ ] (рис. 2). Кроме того, отсутствовали различия в концентрациях остеопонтина в плазме крови пациентов с различным количеством пораженных коронарных артерий (рис. 3).

Принимая во внимание факт, что нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма в большей степени характерны для пациентов пожилого возраста, в последующем проведен подобный анализ в подгруппе пожилых пациентов. Выявлено, что у пациентов в возрасте от 60 лет и старше ( $n=58$ ) имеют место достоверные различия в уровне остеопонтина в зависимости от степени тяжести коронарного атеросклероза. Так, у пациентов с высоким баллом коронарного атеросклероза по шкале Syntax концентрация остеопонтина была на 48% выше, по сравнению с группой более низкой балльной оценки [7,87 (6,50–8,97) про-

**Рис. 1.** Медиана концентрации остеопонтинина (нг/мл) в зависимости от тяжести поражения коронарных артерий, оцененной по данным шкалы Syntax у больных ишемической болезнью сердца в целом и в различных возрастных группах



**Рис. 2.** Медианы концентрации остеопонтинина в плазме крови (нг/мл) в зависимости от степени кальциноза коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в целом и в различных возрастных группах



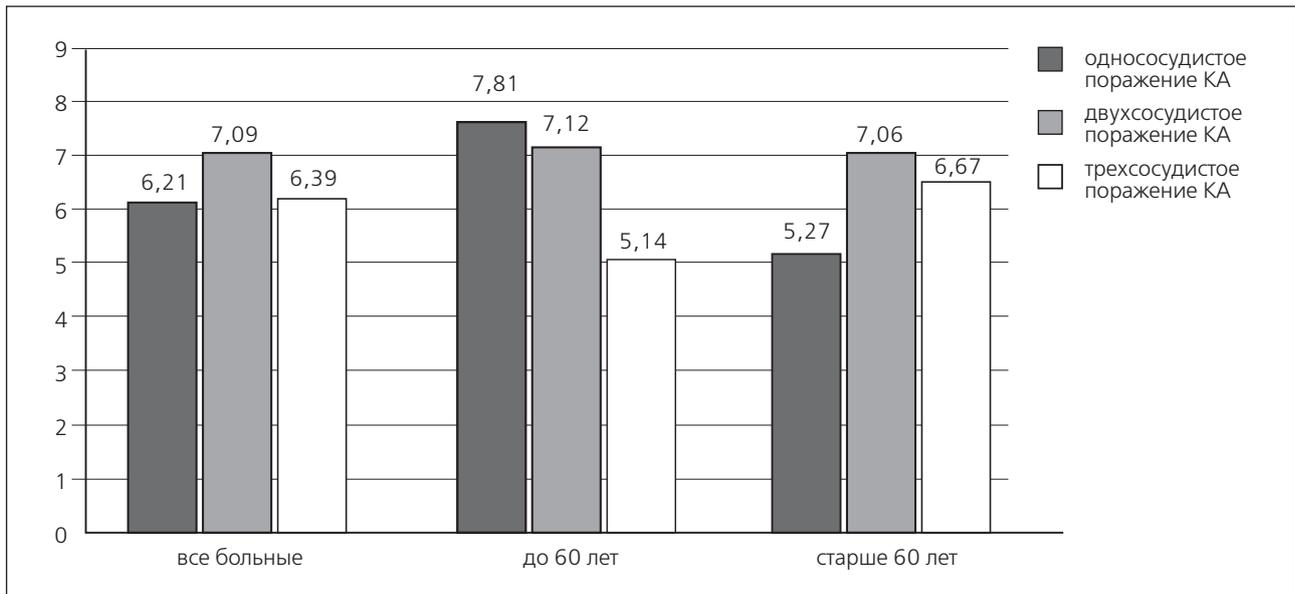
тив 5,33 (4,30–8,25) нг/мл,  $p=0,05$ ]. В то же время не выявлено достоверных различий в сравниваемых показателях у пациентов с различной выраженностью кальциноза коронарных артерий, определяемых по CaScore, и различным количеством пораженных артерий. У пациентов в возрасте до 60 лет подобные закономерности отсутствовали.

Анализ различий концентрации изучаемого биомаркера с позиции наличия и выраженности остеопенического синдрома показал отсутствие каких-либо различий как в группе в целом, так и в зависимости от возраста пациентов (табл. 2).

Анализ различий в концентрации остеопонтинина

в зависимости от факта перенесенного инфаркта миокарда показал отсутствие различий: у пациентов с отсутствием в анамнезе ИМ – 6,60 (4,48–8,58), с наличием ИМ – 6,65 (4,48–8,48) нг/мл;  $p=0,96$ . Вместе с тем выявлено, что у пациентов с фракцией выброса левого желудочка ниже 40% концентрация остеопонтинина была практически в 2 раза выше по сравнению с пациентами с показателем фракции выброса от 40% и выше [8,5 (7,65–10,32) и 4,6 (4,48–7,12),  $p < 0,001$ ]. Анализ корреляционных связей концентрации исследуемого биомаркера с основными показателями, характеризующими ремоделирование миокарда, показал наличие

**Рис. 3.** Медианы концентрации остеопонтин в плазме крови (нг/мл) в зависимости от количества пораженных коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в целом и в различных возрастных группах



**Таблица 2.** Значения концентрации остеопонтин (нг/мл) в зависимости от тяжести нарушения минеральной плотности кости

	Нет нарушения	Остеопения	Остеопороз	P
Все пациенты	7,0 (4,84–8,50)	5,17 (4,36–8,70)	6,50 (4,36–8,67)	0,54
До 60 лет	7,96 (5,36–8,48)	4,93 (4,36–7,83)	4,90 (4,13–7,97)	0,29
Старше 60 лет	5,70 (4,78–8,50)	7,04 (4,39–9,22)	6,92 (4,54–8,75)	0,98

прямой зависимости между концентрацией остеопонтин, с одной стороны, и конечным систолическим и диастолическим объемами левого желудочка ( $r=0,22$ ;  $p=0,02$  и  $r=0,21$ ;  $p=0,03$ ), а также толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка ( $r=0,24$ ;  $p=0,02$  и  $r=0,31$ ;  $p<0,001$ ).

## Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали отсутствие различий в концентрации остеопонтин у пациентов с наличием и различной степенью выраженности остеопенического синдрома. Кроме того, не выявлено различий в концентрации данного биомаркера и в зависимости от степени кальцификации коронарных артерий, хотя пациенты с более высоким CaScore имели тенденцию и к более высоким значениям остеопонтин в плазме крови.

Представленные данные об отсутствии закономерностей, характерных для изменений концентрации биомаркера в зависимости от показателя минеральной плотности костной ткани, могут быть связаны прежде всего с категорией обследованных

пациентов. В исследование включали больных, планируемых на коронарное шунтирование, с отсутствием выраженной, декомпенсированной коморбидной патологии, а также принимающих все рекомендованные группы препаратов для лечения ИБС. Кроме того, в исследование были включены мужчины в возрасте от 55 до 70 лет с отсутствием клинических проявлений остеопороза. Возможно, проведение подобного исследования у женщин имело бы более яркие проявления обсуждаемых закономерностей.

Вместе с тем пациенты с более тяжелым поражением коронарных артерий, оцененным объективным показателем – шкалой Syntax, характеризовались достоверным 1,5-кратным превышением соответствующих значений пациентов с менее тяжелым коронарным атеросклерозом. Эта закономерность была характерна для пожилых, но не для молодых пациентов. Эти результаты соответствуют ранее приведенным данным о том, что остеопонтин может рассматриваться как маркер тяжести коронарного атеросклероза и выступать как предиктор неблагоприятного течения ИБС [10]. В исследовании O. Uz с соавт. впервые показали, что уровень остеопонтин в плазме крови положитель-

но коррелировал с уровнем коронарного кальция, измеренного при проведении МСКТ [11]. Авторы приводят доказательства того, что концентрация остеопонтина коррелирует с возрастом пациентов [10]. Кроме того, более яркие различия обсуждаемого биомаркера кальцификации, проявляемые у лиц пожилого возраста, закономерны, поскольку атеросклероз и остеопороз – «болезни возраста».

Обсуждая представленные данные, следует обратить внимание и на ряд экспериментальных и клинических исследований, доказавших важную роль остеопонтина в процессах регуляции кальцификации артериальной стенки. Так, установлена ассоциация между содержанием остеопонтина, с одной стороны, и жесткостью сосудистой стенки, выраженностью кальцификации атеромы и стабильностью покрышки атеросклеротической бляшки – с другой [12, 13]. Концентрация остеопонтина позитивно коррелирует с риском развития артериальной окклюзии и тромбоза [13, 14].

В ходе экспериментальных исследований доказано отсутствие остеопонтина в «здоровых» сосудах (и мРНК, и самого белка), однако он в избытке обнаруживается в кальцифицированных артериях и экспрессируется после баллонного повреждения артерии. По данным аутопсии также показано отсутствие остеопонтина в участках артерий, не пораженных атеросклерозом. Однако он присутствовал в местах кальцификации атеросклеротических бляшек коронарных артерий пациентов с ИБС [15]. В ряде клинических исследований доказано, что концентрация остеопонтина прямо коррелирует с возрастом, уровнем С-реактивного белка и триглицеридов, существенно возрастает при опухолевом росте, метастазировании, атеросклерозе, инфаркте миокарда, инсульте, сердечной недостаточности, гипоксии, сахарном диабете, курении, ожирении, а также при восстановлении интимы после ангиопластики [14]. Кроме того, может выступать в качестве предиктора развития рестеноза после проведения стентированных процедур [10].

Следует обратить внимание и на выявленный в данном исследовании факт, связанный с корреляцией уровня остеопонтина с показателями ремоделирования левого желудочка. Продемонстрированы результаты, позволяющие считать остеопонтин маркером миокардиального ремоделирования. Так, пациенты, имеющие фракцию выброса (ФВ) левого желудочка ниже 40%, имели практически в 2 раза более высокие значения данного биомаркера. Кроме того, выявлено, что концентрации остеопонтина коррелируют с показателями ремоделирования – толщиной задней стенки и левого желудочка и межжелудочковой перегородки, а также рядом объемных показателей.

Только в последние годы появились исследования, демонстрирующие важную роль остеопонтина в ремоделировании миокарда. Уникальным является отсутствие его экспрессии в миокарде в постнатальный период [9]. В экспериментальных

условиях было показано, что восстановление его продукции возможно только как ответ на повреждение или митотическую стимуляцию [16]. На модели инфаркта миокарда было установлено, что остеопонтин накапливается в интерстициальной ткани после ее клеточной инфильтрации, достигая максимальных концентраций к 2–3-м суткам постинфарктного периода [17]. Кроме того, остеопонтин экспрессируется в гипертрофированном миокарде и локализуется преимущественно вокруг миофибробластов соединительной ткани [18]. Получены данные о существовании тесной взаимосвязи между экспрессией остеопонтина, с одной стороны, и тяжестью постинфарктной дилатации и систолической дисфункции левого желудочка – с другой [19]. S. Sakurabayashi-Kitade и соавт. [20] полагают, что остеопонтин является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением релаксационной способности миокарда, играющей важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности. В эксперименте на животных F. Kramer и соавт. [21] показали, что содержание в плазме остеопонтина тесно коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности. Подтверждением явились результаты исследования S. Del Ry и соавт. [22], доказавших, что остеопонтин в плазме крови больных с сердечной недостаточностью тесно ассоциирован с тяжестью клинической картины заболевания и выраженностью цитокиновой активации. Более того, оказалось, что содержание в плазме крови CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, экспрессирующих остеопонтин, негативно коррелирует с величиной фракции выброса левого желудочка и позитивно – с концентрацией мозгового натрийуретического пептида в плазме – известного маркера неблагоприятного прогноза [23].

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, отражением какого процесса является повышение концентрации остеопонтина в крови? С одной стороны, существующие данные о том, что остеопонтин способен стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток, миграцию макрофагов и эндотелиальных клеток [24], активировать оксидативный стресс [25], являться активным модулятором воспалительного процесса, позволяет расценивать его как непосредственного участника патологического процесса – атеросклероза. Вместе с тем данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что остеопонтин – естественный регулятор эктопической кальцификации, в том числе сосудистой. На моделях мышей было показано, что остеопонтин – мощный ингибитор эктопической кальцификации. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* остеопонтин не только угнетает отложение минералов, но способствует их растворению за счет блокирования роста кристаллов гидроксиапатита [26]. Учитывая приведенные данные экспериментальных исследований, можно расценивать повышение концентрации остеопон-

тина у пациентов с высокой степенью поражения коронарного русла и выраженной кальцификацией коронарных артерий как проявление защитной реакции, направленной на торможение процесса кальцификации.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод о том, что концентрация остеопоптин в плазме крови коррелирует со степенью тяжести коронарного атеросклероза.

Эта закономерность особенно справедлива для пациентов пожилого возраста. Кроме того, уровень этого маркера коррелирует со степенью ремоделирования левого желудочка.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Список литературы

1. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *Q J Med* 2005;98: 467-84.
2. Polonskaya YV, Kashtanova EV, Murashov IS, Kurguzov AV, Volkov AM, Kamenskaya OV, Cherniavsky AM, Ragino YI. The interrelation of the basic parameters of calcium and lipid metabolism with atherosclerosis of the coronary arteries. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015;1(18):24-9. Russian (Полонская ЯВ, Каушанова ЕВ, Мурашев ИС, Кургузов АВ, Волков АМ, Каменская ОВ, Чернявский АМ, Рагино ЮИ. Взаимосвязь основных показателей кальциевого и липидного обмена с атеросклерозом коронарных артерий. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015;1(18):24-9).
3. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaque. *J. Clin. Invest.* 1994;93:2393-402.
4. Cooper C, Melton LJ. III. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol. Metab.* 1992;3:224-9.
5. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M, Orszulak T, Fullerton DA, Tajik AJ, Bonow RO, Spelsberg T. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107:2181-4.
6. Mobler ER III, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522-30.
7. Lutai MI, Golikova IP. Calcification of the coronary arteries, aorta, heart valves and ischemic heart disease: pathophysiology, relationship, prognosis, risk stratification. Part 1. Pathogenesis and markers of calcium deposition in the vascular wall. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2014;6:92-100. Ukraine (Лутай МИ, Голикова ИП. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. Часть 1. Патогенез и маркеры отложения кальция в стенке сосуда. *Украинский кардиологический журнал*. 2014;6:92-100).
8. Berezin AE, Panasenko TA, Koretskaya EYu. Osteopontin as novel biological marker of cardiovascular remodeling. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2010;4:98-102. Ukraine (Березин АЕ, Панасенко ТА, Корецкая ЕЮ. Остеопонтин как новый биологический маркер сердечно-сосудистого ремоделирования. *Украинский кардиологический журнал*. 2010;4:98-102).
9. Cho HJ, Kim HS. Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009;11(3):206-13.
10. Georgiadou P, Iliodromitis EK, Kolokathis F, Varounis C, Gizas V, Mavroidis M, Capetanaki Y, Boudoulas H, Kremastinos DT. Osteopontin as a novel prognostic marker in stable ischaemic heart disease: a 3-year follow-up study. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(4):288-93.
11. Uz O, Kardeşoğlu E, Yiğiner O, Özmen N, Aparci M, Cingözbay BY, Işılak Z, Cebeci BS. The relationship between coronary calcification and the metabolic markers of osteopontin, fetuin-A, and visfatin. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009;37:397-402.
12. Kerr PG, Guerin AP. Arterial calcification and stiffness in chronic kidney disease. *CEPP*. 2007;34(7):683-7.
13. Takahashi F, Kumasaka T, Nagaoka T. Osteopontin expression in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma. *Patbol. Int.* 2009;59(10):752-6.
14. Schoenhagen P. Osteopontin, coronary calcification, and cardiovascular events: future diagnostic and therapeutic targets. *Eur Heart J.* 2006;27(7):766-7.
15. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1994;94(4):1597-604.
16. Graf K, Do YS, Asbizawa N, Meehan WP, Giachelli CM, Marboe CC, Fleck E, Hsueh WA. Myocardial osteopontin expression is associated with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1997;96:3063-71.

17. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EA, McMabon EG, Delyani JA. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002;283:1802-10.
  18. Singh K, Sirokman G, Communal C, Robinson KG, Conrad CH, Brooks WW, Bing OH, Colucci WS. Myocardial osteopontin expression coincides with the development of heart failure. *Hypertension.* 1999;33:663-70.
  19. Krishnamurthy P, Peterson JT, Subramanian V, Singh M, Singh K. Inhibition of matrix metalloproteinases improves left ventricular function in mice lacking osteopontin after myocardial infarction. *Mol. Cell. Biochem.* 2009;322(1-2):53-62.
  20. Sakurabayashi-Kitade S, Aoka Y, Nagashima H, Kasanuki H, Hagiwara N, Kawana M. Aldosterone blockade by Spironolactone improves the hypertensive vascular hypertrophy and remodeling in angiotensin II overproducing transgenic mice. *Atherosclerosis.* 2009;206(1):54-60.
  21. Kramer F, Sandner P, Klein M, Krabn T. Plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and osteopontin reflect severity of heart failure in DOCA-salt hypertensive rat. *Biomarkers.* 2008;13(3):270-81.
  22. Del Ry S, Maltini M, Poletti R. Osteopontin plasma level are elevated in patients with chronic heart failure in relation to clinical severity and cytokine expression. *Eur. J. Heart Failure (Suppl.1).* 2004;3:23.
  23. Soejima H, Irie A, Fukunaga T, Fukunaga T, Oe Y, Kojima S, Kaikita K, Kawano H, Sugiyama S, Yoshimura M, Kishikawa H, Nishimura Y, Ogawa H. Osteopontin expression of circulating T cells and plasma osteopontin levels are increased in relation to severity of heart failure. *Circ. J.* 2007;71(12):1879-84.
  24. Scatena M, Liaw L, Giacbelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2302-9.
  25. Georgiadou P, Iliodromitis EK, Varounis C, Mavroidis M, Kolokathis F, Andreadou I, Psarras S, Capetanaki Y, Boudoulas H, Kremastinos DT. Relationship between plasma osteopontin and oxidative stress in patients with coronary artery disease. *Expert Opin Ther Targets.* 2008;12:917-20.
  26. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, Giacbelli CM. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol.* 2002;161(6):2035-46.
-

# Комплексная оценка сосудистой жесткости у больных с атеросклерозом периферических артерий

В. В. Генкель, А. О. Салашенко, О. А. Алексеева, И. И. Шапошник

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
г. Челябинск

## Абстракт

**Цель.** Оценить показатели сосудистой жесткости на локальном и региональном уровнях у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий, а также выявить взаимосвязи оцениваемых показателей с некоторыми маркерами ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

**Материалы и методы.** В исследование включены 87 пациентов, 47 мужчин и 40 женщин, разделенные на две группы в зависимости от наличия верифицированного атеросклероза артерий каротидного бассейна. В первую группу вошли 57 человек, 33 мужчины и 24 женщины, средний возраст которых составлял  $56,8 \pm 9,48$  года. Во вторую группу включены 30 человек с интактными сонными артериями, 14 мужчин и 16 женщин, средний возраст —  $51,9 \pm 11,9$  года. У всех пациентов изучались показатели липидного обмена, гликозилированный гемоглобин, С-реактивный белок. Проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна с определением показателей локальной жесткости общей сонной артерии. Региональную артериальную жесткость оценивали с помощью определения скорости распространения пульсовой волны (СПВ) по артериям эластического и мышечного типов путем синхронной регистрации сфигмограмм сонной, лучевой и бедренной артерий.

**Результаты.** СПВ на каротидно-фemorальном участке, характеризующем аортальную жесткость, была достоверно выше в группе пациентов с атеросклерозом —  $13,2 \pm 4,39$  м/с и  $11,3 \pm 3,31$  м/с в первой и второй группах соответственно ( $p = 0,013$ ). Жесткость артерий мышечного типа достоверно не различалась между группами. У пациентов с каротидным атеросклерозом выявлены достоверно большие значения модуля эластичности Петерсона и индекса жесткости  $\beta$ , при отсутствии значимых различий в значениях деформации сонной артерии и модуля упругости Юнга. Также отмечалось значимое снижение показателей растяжимости стенки сонной артерии (растяжимость и коэффициент растяжимости) и ее податливости. Выявлены статистически значимые взаимосвязи между показателями локальной и региональной сосудистой жесткости и ультразвукографическими маркерами атеросклеротического поражения артерий каротидного бассейна.

**Заключение.** Пациенты с атеросклеротическим поражением артерий каротидного бассейна имели достоверно большие показатели региональной аортальной жесткости в сравнении с пациентами с интактными сонными артериями, при отсутствии достоверных межгрупповых различий жесткости артерий мышечного типа. Пациенты с атеросклерозом сонных артерий имели достоверно большие значения таких показателей локальной сосудистой жесткости, как модуль Петерсона, индекс жесткости  $\beta$ , растяжимость и податливость сосудистой стенки.

**Ключевые слова:** атеросклероз сонных артерий, аортальная жесткость, локальная сосудистая жесткость, скорость распространения пульсовой волны, толщина комплекса интима-медиа.

## Integrated assessment of arterial stiffness in patients with atherosclerosis of peripheral arteries

V. V. Genkel, A. O. Salashenko, O. A. Alekseeva, I. I. Shaposhnik  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

**Abstract**

**Aim:** evaluate the indicators of vascular stiffness on the local and regional levels in patients with atherosclerotic peripheral artery disease, and to identify the relationship of estimated parameters with some markers of remodeling of the cardiovascular system.

**Materials and methods.** The study included 87 patients, 47 men and 40 women. They were devoted into two groups depending on the availability of verified atherosclerosis carotid arteries. The first group included 57 people, 33 men and 24 women, mean age  $56.8 \pm 9.48$  years. The second group included 30 people with intact carotid arteries, 14 men and 16 women, mean age  $51.9 \pm 11.9$  years. All patients were examined lipid metabolism, glycated hemoglobin, C-reactive protein. All patients underwent duplex ultrasound scanning of the carotid arteries with measurement of the local carotid stiffness. Regional arterial stiffness was measured using carotid-femoral (cfPWV) and carotid-radial (crPWV) pulse wave velocity.

**Results.** cfPWV was significantly higher in patients with atherosclerosis—  $13.2 \pm 4.39$  m/s and  $11.3 \pm 3.31$  m/s in the first and second groups, respectively ( $p=0.013$ ). CrPWV was not significantly different between the groups. In patients with carotid atherosclerosis revealed significantly higher values of Peterson's elastic modulus and stiffness index  $\beta$ , in the absence of significant differences in the values of the deformation of the carotid artery and the Young's modulus. Also, there was a significant decline in the carotid distensibility and compliance. Arterial stiffness was associated with ultrasonographic markers of degree of carotid atherosclerosis.

**Conclusion.** Patients with carotid atherosclerosis had a significantly higher cfPWV compared to patients with intact carotid arteries, with no significant between-group differences in crPWV. Patients with carotid atherosclerosis had significantly higher values of such indicators as the local carotid stiffness Peterson's elastic modulus, stiffness index  $\beta$ , distensibility and compliance of the vascular wall.

**Keywords:** carotid atherosclerosis, aortic stiffness, local arterial stiffness, pulse wave velocity, intima-media thickness.

**Введение**

Артериальная система и ее функционирование с точки зрения механики является исключительно сложным объектом как для теоретического изучения в рамках физического моделирования, так и для практического изучения. Артериальное русло представляет собой сложную гетерогенную и анизотропную систему циркуляции, различные участки которой имеют неодинаковую морфологию, нелинейный характер изменения вискоэластических свойств и множественную детерминацию многочисленными системами регуляции. Все это делает невозможным изучение артериальной жесткости на одном изолированном отрезке артериального дерева с его последующей экстраполяцией на уровень сосудистой системы в целом.

На сегодняшний день золотым стандартом оценки артериальной ригидности является измерение скорости пульсовой волны, легитимированное моделью Bramwell – Hill, на каротидно-феморальном участке, что отражает региональную аортальную жесткость [1]. Многочисленными исследованиями установлена ценность получаемого показателя «скорость пульсовой волны» (СПВ в м/с) в прогнозировании сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции, у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек [2–5].

В течение последних лет в научных исследованиях ведется интенсивное изучение различных альтернативных показателей артериальной жесткости как на локальном, так на региональном и системных уровнях. Несмотря на многообещающие результаты проведенных исследований, прогностическая ценность оцениваемых показателей до сих пор не доказана, и как следствие этого, их рутинное измерение не рекомендовано для оценки прогноза сердечно-сосудистых заболеваний в повседневной клинической практике [6].

Кроме того, на ряд важнейших с клинической точки зрения вопросов к настоящему моменту нет единого ответа. Так, например, однозначные фактические данные о связи между атеросклерозом и сосудистой жесткостью отсутствуют. Согласно доминирующей точке зрения, атеросклеротическое поражение стенки сосуда является причиной повышения ее жесткости и снижения эластичности. Существенным аргументом в пользу данной гипотезы являются данные экспериментального исследования Farrar et al., в котором у макак-крабоедов на атерогенной диете прогрессирование атеросклероза аорты приводило к увеличению СПВ на данном участке. Гиполипидемическая диета, напротив, способствовала обратному развитию атеросклеротического поражения и последующему снижению СПВ [7]. Существует противоположное мнение, согласно которому первичным является повреждение сосудистой стенки под действием различных факторов

(гиперхолестеринемия, курение и т. д.), увеличение артериальной жесткости с последующей фенотипической трансформацией эндотелиоцитов, что в свою очередь запускает каскад атерогенеза [8].

В немногочисленных исследованиях показатели локальной и региональной сосудистой жесткости у лиц с атеросклерозом периферических артерий достоверно не отличались от показателей референсных значений в популяции [9–11]. Стоит отметить, что имеющаяся на сегодняшний день тенденция, когда результаты исследований, не выявивших значимых эффектов того или иного оцениваемого фактора, остаются неопубликованными, заставляет задуматься об истинном количестве исследований с «негативным» результатом [12]. Таким образом, данные фундаментальных дисциплин и клинической медицины диктуют необходимость дальнейшего исследования атеросклероза и артериальной жесткости с позиций комплексного подхода.

### Цель исследования

Оценить показатели сосудистой жесткости на локальном и региональном уровнях у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий, а также выявить взаимосвязи оцениваемых показателей с некоторыми маркерами ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

### Материалы и методы

В исследование включены 87 пациентов, 47 мужчин и 40 женщин, находящиеся на лечении в ГКБ № 1 г. Челябинска. Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована у 39 больных. АГ, осложненная хронической сердечной недостаточностью (ХСН), – у 10 пациентов. АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) – в 12 случаях. АГ и ИБС, осложненные ХСН, – в 21 случае. Диагноз «сахарный диабет 2 типа» установлен у 22 пациентов.

Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 57 человек с установленным атеросклерозом артерий каротидного бассейна. Критерием атеросклеротического поражения являлась визуализируемая атеросклеротическая бляшка (АСБ), оцениваемая в соответствии с Маннгеймским консенсусом. Во вторую группу были включены 32 человека с интактными сонными артериями.

Все пациенты обследованы по единому протоколу. Больные заполняли форму информированного согласия, одобренную локальным этическим комитетом. Проводили клиническое обследование, сбор анамнестических данных. Оценивали следующие лабораторные показатели: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), гликозилированный гемоглобин (HbA1c), креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

по формуле СКД-EPI. Также оценивали уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ).

Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна с оценкой толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА), оценкой гемодинамики в ОСА и внутренних сонных артериях (ВСА), атеросклеротической бляшки и локального стенозирования сосуда (в т. ч. расчет суммарного стеноза сонных артерий) [13]. Количественную оценку тяжести каротидного атеросклероза проводили с использованием нескольких показателей. Во время дуплексного сканирования в В-режиме подсчитывали суммарный размер всех визуализируемых АСБ (мм) [14]. Затем в В-режиме в продольной позиции с использованием ручной трассировки измеряли площадь визуализируемых АСБ (см<sup>2</sup>) в соответствии с методикой, разработанной Spence et al. [15]. Также выполняли дуплексное сканирование артерий нижних конечностей с оценкой гемодинамики и измерением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) артериального давления (АД).

Региональную артериальную жесткость оценивали с помощью определения скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического (на каротидно-фemorальном участке, Сэ) и мышечного (на каротидно-радиальном участке, См) типов путем синхронной регистрации сфигмограмм сонной, лучевой и бедренной артерий («Нейрософт», «Поли-спектр-СРПВ»). Методологические аспекты измерения СПВ строго соответствовали консенсусу экспертов Европейского общества кардиологов [6].

При проведении дуплексного сканирования сонных артерий производили измерения, необходимые для расчета показателей локальной жесткости артерий: систолический и диастолический диаметр ОСА в М-режиме, измеряя среднее из трех сердечных циклов. Определяли следующие параметры: растяжимость, коэффициент растяжимости, податливость (комплаенс) и коэффициент податливости, модуль эластичности Петерсона, модуль эластичности Юнга, индекс жесткости β, деформацию ОСА.

Растяжимость и коэффициент растяжимости (D – distensibility, DC – distensibility coefficient) – относительное изменение поперечного сечения сосуда на единицу давления:

$$D = \Delta d / ((\Delta P \times d_d)),$$

$$DC = ((2\Delta D \times D + \Delta D^2)) / ((\Delta P \times D^2)),$$

где Δd – разность между систолическим и диастолическим диаметрами ОСА, ΔP – разность между систолическим и диастолическим артериальным давлением (АД), d<sub>d</sub> – диастолический диаметр ОСА.

Податливость и коэффициент податливости (C – compliance, CSC – cross-sectional compliance) – отношение приращения объема крови в сосуде к увеличению развиваемого при этом давления (изменение объема на единицу давления):

$$C = \Delta D / \Delta P,$$

$$CSC = (\Delta D / d) / 2\Delta P \times \pi d^2.$$

Модуль эластичности Петерсона ( $E_p$ ) – изменение давления, которое потребуется для растяжения стенки сосуда на 100% при фиксированной длине сосуда:

$$E_p = (\Delta P \times D_d) / \Delta D.$$

Модуль эластичности Юнга ( $E_y$ ) – напряжение артериальной стенки, необходимое на 1 см<sup>2</sup> толщины стенки, требуемое для увеличения диаметра на 100%:

$$E_y = \Delta P / (\Delta D / D_d).$$

Индекс жесткости  $\beta$  ( $SI\beta$  – stiffness index  $\beta$ ) – величина, обратная растяжимости, определяющая способность стенки сосуда к сопротивлению деформации:

$$SI\beta = \ln[(P_s \times D_d) / (P_d \times \Delta D)],$$

где  $P_s$  – систолическое АД,  $P_d$  – диастолическое АД.

Деформация ОСА (strain) – показатель, отражающий изменения диаметра сосуда в течение систолы желудочков:

$$S_{train} = \Delta D / D_s.$$

## Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика исследуемой популяции представлена в табл. 1.

Из представленных выше данных следует отметить, что пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. Больные первой группы имели большие значения индекса массы тела.

Артериальная гипертензия встречалась чаще также среди больных первой группы. Частота назначения препаратов основных групп, применяемых в кардиологии, достоверно не различалась между группами.

Результаты лабораторных методов исследования отражены в табл. 2.

Несмотря на отсутствие межгрупповых различий в количестве пациентов с сахарным диабетом, средние значения HbA1c в первой группе были достоверно выше. Другой значимый проатерогенный фактор, вЧСРБ, также был выше в первой группе. Исследуемые показатели липидного обмена были сопоставимы в обеих группах.

По данным дуплексного сканирования артерий каротидного бассейна пациентов первой группы средние значения ТКИМ ОСА составляли  $1,04 \pm 0,15$  мм, средние показатели суммарного стеноза сонных артерий –  $77,4 \pm 49,6\%$ . Общий размер атеросклеротических бляшек в сонных артериях был равен  $3,57 \pm 1,54$  мм, в то время как суммарная площадь всех бляшек –  $0,30 \pm 0,16$  см<sup>2</sup>.

СПВ на каротидно-фemorальном участке, характеризующем аортальную жесткость, была достоверно выше в группе пациентов с атеросклерозом –  $13,2 \pm 4,39$  м/с и  $11,3 \pm 3,31$  м/с в первой и второй группах соответственно ( $p=0,013$ ). При измерении каротидно-радиальной СПВ была выявлена тенденция к увеличению жесткости сосудов мышечного типа у лиц с атеросклерозом при от-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с АСБ в сонных артериях и интактными сонными артериями

Показатель	Группа 1 n = 57 (M ± SD)	Группа 2 n = 30 (M ± SD)	p*
Пол, муж/жен	33/24	14/16	0,192
Возраст, лет	56,8 ± 9,48	51,9 ± 11,9	0,06
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,8 ± 3,63	27,1 ± 4,78	0,006
Курение	8 (14%)	6 (20%)	0,843
Артериальная гипертензия	51 (89%)	20 (67%)	0,022
Ишемическая болезнь сердца	21 (37%)	13 (43%)	0,969
Сахарный диабет 2 типа	18 (31%)	4 (13%)	0,067
Хроническая сердечная недостаточность	23 (40%)	9 (30%)	0,287
Прием ингибиторов РААС	33 (58%)	13 (43%)	0,137
Прием дезагрегантов	25 (44%)	7 (23%)	0,074
Прием бета-блокаторов	11 (19%)	5 (17%)	0,653
Прием статинов	16 (28%)	7 (23%)	0,115

Примечание: \* при  $p < 0,05$  различия между группами приняты достоверными. РААС – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

**Таблица 2.** Показатели лабораторных методов исследования

Показатель	Группа 1 n = 57 (M ± SD)	Группа 2 n = 30 (M ± SD)	p*
Общий холестерин, ммоль/л	4,83 ± 1,15	5,0 ± 1,00	0,684
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,73 ± 1,13	2,70 ± 1,13	0,778
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,33 ± 0,36	1,5 ± 0,37	0,163
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,97 ± 0,97	0,80 ± 0,31	0,894
Триглицериды, ммоль/л	1,71 ± 0,67	1,70 ± 0,64	0,882
Креатинин, мкмоль/л	106 ± 20,3	103 ± 16,2	0,649
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	60,9 ± 17,0	61,9 ± 13,3	0,567
вчСРБ, мг/л	3,93 ± 4,03	2,20 ± 2,34	0,014*
НЬА1с, %	5,86 ± 1,55	5,11 ± 1,14	0,027*

Примечание: \* вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

**Таблица 3.** Показатели локальной сосудистой жесткости ОСА

Показатель	Группа 1 n = 57 (M ± SD)	Группа 2 n = 30	p*
Ер, кПа	819 ± 221	612 ± 209	0,002*
Еу, кПа	881 ± 239	862 ± 399	0,635
Индекс жесткости β, усл. ед.	7,97 ± 2,60	6,60 ± 2,21	0,050*
Растяжимость, мм рт. ст. <sup>-1</sup>	0,0013 ± 0,0003	0,0017 ± 0,0007	0,004*
Коэффициент растяжимости, 10 <sup>-3</sup> х мм рт. ст. <sup>-1</sup>	2,53 ± 0,65	3,6 ± 1,23	0,004*
Податливость (комплаенс), мм/мм рт. ст. х 10 <sup>-3</sup>	8,09 ± 1,97	10,6 ± 3,46	0,023*
Коэффициент податливости, 10 <sup>-7</sup> м <sup>2</sup> /кПа	8,59 ± 2,69	10,3 ± 3,61	0,123
Деформация ОСА, %	7,79 ± 2,82	8,30 ± 2,96	0,160
Сэ, м/с	13,2 ± 4,39	11,3 ± 3,31	0,013*
См, м/с	13,2 ± 3,73	11,9 ± 3,35	0,071

Примечание: \* Ер – модуль эластичности Петерсона; Еу – модуль эластичности Юнга; Сэ – скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке; См – скорость пульсовой волны на каротидно-радиальном участке.

сутствии достоверных межгрупповых различий. В первой группе См составляла 13,1 ± 3,70 м/с, во второй – 11,7 ± 3,46 м/с (p = 0,071). В исследовании Оскола Е. В. и соавт. пациенты с симптомным коронарным атеросклерозом имели повышение жесткости плечевой артерии в группе с СД, что может свидетельствовать о существенном влиянии

хронической гипергликемии на жесткость артерий мышечного типа [16]. Отсутствие достоверных межгрупповых различий по количеству пациентов с СД в нашей работе в таком случае может служить объяснением полученным результатам.

Таким образом, региональная сосудистая жесткость артерий эластического типа (аорты) была

достоверно выше у пациентов с каротидным атеросклерозом, при отсутствии значимых различий в жесткости, измеренной на артериях мышечного типа.

Результаты определения локальной сосудистой жесткости ОСА представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, пациенты первой группы имели достоверно большие значения модуля эластичности Петерсона и индекса жесткости  $\beta$ , при отсутствии значимых различий в значениях деформации ОСА и, как следствие, модуля упругости Юнга, поскольку данный модуль является, по сути, функцией деформации сосуда. Также отмечалось значимое снижение показателей растяжимости стенки сонной артерии (растяжимость и коэффициент растяжимости) и ее податливости.

Следовательно, у лиц с верифицированным атеросклерозом сонных артерий зарегистрировано увеличение модуля эластичности, индекса жесткости, уменьшение коэффициентов податливости и растяжимости (при отсутствии значимых различий в деформации просвета сосуда), что в целом отражает изменения структуры сосудистой стенки с увеличением ее ригидности и снижением упруго-эластических свойств.

С целью выявления взаимосвязей изучаемых показателей артериальной жесткости и некоторых маркеров ремоделирования сердечно-сосудистой системы был проведен корреляционный анализ. Увеличение модуля эластичности Петерсона ассоциировалось с возрастом пациентов ( $r=0,304$ ;  $p=0,042$ ), значениями ТКИМ ОСА ( $r=0,450$ ;  $p=0,001$ ), ТКИМ общей бедренной артерии ( $r=0,326$ ;  $p=0,024$ ), а также с рядом показателей, характеризующих степень тяжести атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий – суммарным процентом стенозов сонных артерий ( $r=0,310$ ;  $p=0,027$ ), общим размером атеросклеротических бляшек в сонных артериях (Plaque Score) ( $r=0,414$ ;  $p=0,004$ ) и их суммарной площадью (total carotid plaque area,  $r=0,375$ ;  $p=0,007$ ). Значения индекса жесткости  $\beta$  также ассоциировались с увеличением ТКИМ ОСА ( $r=0,319$ ;  $p=0,031$ ).

Снижение растяжимости и коэффициента растяжимости стенки сонной артерии было связано с высокими значениями таких показателей, как общий размер АСБ в сонных артериях ( $r=-0,352$ ;  $p=0,028$ ) и суммарная площадь всех бляшек ( $r=-0,371$ ;  $p=0,014$ ).

Увеличение региональной аортальной жесткости, оцениваемое по скорости пульсовой волны, ассоциировалось с возрастом больных ( $r=0,558$ ;  $p=0,0001$ ), ТКИМ ОСА ( $r=0,432$ ;  $p=0,0001$ ), ТКИМ общей бедренной артерии ( $r=0,517$ ;  $p=0,0001$ ), суммарным процентом стенозов сонных артерий ( $r=0,250$ ;  $p=0,033$ ), общим размером бляшек в сонных артериях ( $r=0,383$ ;  $p=0,002$ ).

Необходимо отметить, что в нашем исследовании показатели как локальной жесткости ОСА, так

и региональной аортальной жесткости ассоциировались с целым рядом ультрасонографических индексов, характеризующих тяжесть и распространенность каротидного атеросклероза – суммарным стенозом сонных артерий, общим размером атеросклеротических бляшек и их суммарной площадью. Данные литературы по этому вопросу противоречивы. Так, в работе Hosomi et al. у пациентов с каротидным атеросклерозом и атеротромботическим инсультом в анамнезе имелось достоверное повышение некоторых параметров локальной жесткости ОСА – модуля Петерсона и индекса  $\beta$ , при отсутствии значимых различий в значениях модуля Юнга [17]. В исследовании Canton et al. пациенты с атеросклеротическими стенозами СА более 15% достоверно не отличались от группы контроля по такому показателю, как коэффициент растяжимости [9]. В работе шведских исследователей податливость сонной артерии ассоциировалась с ТКИМ ОСА, а также со степенью стенозирования сонных артерий по данным магнитно-резонансного исследования [18]. В целом ряде исследований увеличение сосудистой жесткости, оцениваемое различными методами, коррелировало с наличием и тяжестью атеросклероза [10, 19–22].

Разнообразие используемых методов исследования и показателей локальной жесткости, большая вариабельность получаемых результатов (в т.ч. референсных) значительно усложняет как анализ проведенных ранее работ, так и достижения некоего консенсуса в определении золотого стандарта локальной сосудистой жесткости и его взаимосвязей с атеросклерозом. В исследованиях, в которых получены данные об увеличении артериальной жесткости у лиц с атеросклерозом сонных артерий, использовались разные методики и показатели жесткости – растяжимость ОСА [18], коэффициент растяжимости при ультразвуковом исследовании и комплаенс по данным МРТ [11, 23], деформация ОСА и модуль Петерсона [24], индекс жесткости  $\beta$  [25] и т.д. По данным систематического обзора клинических исследований Voese et al., в которых изучалось влияние атеросклероза на сосудистую жесткость, наиболее часто локальная артериальная жесткость оценивалась по таким показателям, как деформация ОСА (24%), растяжимость (10%) и коэффициент растяжимости (20%), модуль Петерсона (18%), индекс жесткости  $\beta$  (18%), модуль Юнга (16%). В 86% работ использовалось ультразвуковое исследование сосудов, в 26% – МРТ, а в 12% – оба указанных метода исследования [26]. По нашему мнению, перспективной является комплексная оценка артериальной жесткости (локальной, региональной и системной) и степени атеросклеротического поражения того или иного сосудистого бассейна в клинических исследованиях, что будет способствовать формированию более глубокого понимания патогенеза и клинического течения васкулярной патологии.

## Выводы

1. Пациенты с атеросклеротическим поражением артерий каротидного бассейна имели достоверно большие показатели региональной аортальной жесткости в сравнении с пациентами с интактными сонными артериями.

2. Региональная сосудистая жесткость артерий мышечного типа в группе больных с атеросклерозом сонных артерий достоверно не отличалась от показателей пациентов с интактными сонными артериями.

3. Пациенты с атеросклерозом сонных артерий имели достоверно большие значения таких

показателей локальной сосудистой жесткости, как модуль Петерсона, индекс жесткости  $\beta$ , растяжимость и податливость сосудистой стенки, что может свидетельствовать о неодинаковом влиянии атеросклеротического процесса на различные показатели локальной сосудистой жесткости.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, Heffernan KS, Lakatta EG, McEniery CM, Mitchell GF, Najjar SS, Nichols WW, Urbina EM, Weber T; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698–722.
2. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318–27.
3. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais S, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99:2434–9.
4. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236–41.
5. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121:505–11.
6. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–605.
7. Farrar DJ, Bond MG, Sawyer JK, Green HD. Pulse wave velocity and morphological changes associated with early atherosclerosis progression in the aortas of cynomolgus monkeys. *Cardiovasc Res*. 1984;18(2):107–18.
8. Kohn JC, Zhou DW, Bordeleau F, Zhou AL, Mason BN, Mitchell MJ, King MR, Reinhart-King CA. Cooperative Effects of Matrix Stiffness and Fluid Shear Stress on Endothelial Cell Behavior. *Biophysical Journal*. 2015;108(3):471–8.
9. Canton G, Hippel DS, Sun J, Underbill HR, Kerwin WS, Tang D, Yuan C. Characterization of distensibility, plaque burden, and composition of the atherosclerotic carotid artery using magnetic resonance imaging. *Med Phys*. 2012;39(10):6247–53.
10. Beausnier H, Naggara O, Calvet D, Joannides R, Guegan-Massardier E, Gerardin E, Iacob M, Laloux M, Bozec E, Bellien J, Touze E, Masson I, Thuillez C, Oppenheim C, Boutouyrie P, Laurent S. Mechanical and structural characteristics of carotid plaques by combined analysis with echotracking system and MR imaging. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2011;4(5):468–77.
11. Sadat U, Usman A, Howarth SPS, Tang TY, Alam F, Graves MJ, Gillard JH. Carotid artery stiffness in patients with symptomatic carotid artery disease with contralateral asymptomatic carotid artery disease and in patients with bilateral asymptomatic carotid artery disease: a cine phase-contrast carotid MR study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2014;23(4):743–8.
12. Riveros C, Dechartres A, Perrodeau E, Haneef R, Boutron I, Ravaud F. Timing and Completeness of Trial Results Posted at ClinicalTrials.gov and Published in Journals. *PLoS Med*. 2013;10(12):e1001566.
13. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez R, Jaffe M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS. 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.
14. Crouse JR, Harpold GH, Kabl FR, Toole JF, McKinney WM. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *Stroke*. 1986;17(2):270–5.

15. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lobmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002;33(12):2916-22.
16. Oskola EV, Shubina AT, Zairova AR, Andreevskaya MV, Bogieva RM, Pogorelova OA, Bolotina MG, Balabonova TV, Rogoza AN, Karpov YuA. Arterial stiffness, renal function and renal blood flow in patients with coronary artery disease, arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2014;3:96-106. Russian (Оскола ЕВ, Шубина АТ, Заирова АР, Андреевская МВ, Богиева РМ, Позгорелова ОА, Болотина МГ, Балахонова ТВ, Рогоза АН, Карпов ЮА. Эластические свойства сосудов, показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2014;3:96-106).
17. Hosomi N, Obyama H, Takabashi T, Shinomiya K, Naya T, Ban CR, Osaka K, Kobno M, Koziol JA. Plasma adrenomedullin and carotid atherosclerosis in atherothrombotic ischemic stroke. *J Hypertens*. 2004;22(10):1945-51.
18. Lind L, Andersson J, Hansen T, Johansson L, Ahlström H. Atherosclerosis measured by whole body magnetic resonance angiography and carotid artery ultrasound is related to arterial compliance, but not to endothelium-dependent vasodilation – the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2009;29(5):321-9.
19. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks AP, van der Kuip DA, Hofman A, Wittteman JC. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32(2):454-60.
20. Mokhtari-Dizaji M, Montazeri M, Saberi H. Differentiation of mild and severe stenosis with motion estimation in ultrasound images. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32(10):1493-8.
21. Mikbin VP, Maltseva LS. Change of arterial stiffness in patients with ibd and diabetes mellitus in a fone of complex therapy uncluding omacor. *Modern problems of science and education*. 2012; 2. Russian (Михин ВП, Мальцева ЛС. Изменение показателей жесткости сосудистой стенки у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом на фоне комплексной терапии омакором. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; 2).
22. Vakhovskaya TV, Tripoten MI, Pogorelova OA, Balakbonova TV, Loukianov MM, Boytsov SA. Local rigidity of the walls of the carotid artery at the site of formation of atherosclerotic plaques in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2014;11(4):49-51. Russian (Ваховская ТВ, Трипотень МИ, Позгорелова ОА, Балахонова ТВ, Лукьянов ММ, Бойцов СА. Локальная жесткость стенки сонной артерии в месте формирования атеросклеротической бляшки у больных артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2014;11(4):49-51).
23. Harloff A, Zech T, Frydrychowicz A, Schumacher M, Schöllborn J, Hennig J, Weiller C, Markl M. Carotid intima-media thickness and distensibility measured by MRI at 3 T versus high-resolution ultrasound. *Eur Radiol*. 2009;19(6):1470-9.
24. Mokhtari-Dizaji M, Nikanjam N, Saberi H. Detection of initial symptoms of atherosclerosis using estimation of local static pressure by ultrasound. *Atherosclerosis*. 2005;178(1):123-8.
25. Mitsuura H, Sakuta K, Bono K, Yamazaki M, Sengoku R, Kono Y, Kamiyama T, Suzuki M, Furubata H, Iguchi Y. Stiffness parameter beta of cardioembolism measured by carotid ultrasound was lower than other stroke subtypes. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2014;23(6):1391-5.
26. Boesen ME, Singh D, Menon BK, Frayne R. A systematic literature review of the effect of carotid atherosclerosis on local vessel stiffness and elasticity. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):211-22.

# Ближайшие результаты стентирования наружной подвздошной вены при механической экстравазальной компрессии

Р. С. Голощапов-Аксенов<sup>1,2</sup>, Р. Н. Комаров<sup>3</sup>, К. Ю. Лакунин<sup>1</sup>,  
С. А. Курдо<sup>1</sup>, В. А. Иванюгин<sup>1</sup>, Ж. М. Мирзахамдамов<sup>1</sup>, Р. И. Тураева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГАУЗ Московской области «Центральная городская клиническая больница г. Реутов»

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

<sup>3</sup> Клиника аортальной и сердечно-сосудистой хирургии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, г. Москва

## Абстракт

*В статье представлен клинический случай стентирования наружной подвздошной вены у больной с экстравазальной компрессией наружной подвздошной вены после пластической операции на гениталиях и оценены ближайшие результаты лечения.*

*Пациентка Ч., 44 года, перенесла операцию «сакроспинальная гистеропексия CYRENE, пластика шейки матки, передняя кольпорафия, кольпоперинеорафия» по поводу «С»-пролапса 3 ст., цистоцеле 2 степени, гипертрофии шейки матки. В течение первых суток после операции у пациентки развился напряженный отек левой нижней конечности. При доплерографии диагностирован неокклюзирующий тромбоз левых наружной подвздошной и общей бедренной вены и назначена антикоагулянтная терапия. Амбулаторная консервативная терапия развившегося послеоперационного осложнения в течение 2,5 месяцев была неэффективна. При УЗИ органов малого таза и доплерографии вен левой нижней конечности установлен предварительный диагноз «субтотальное сужение левой наружной подвздошной вены». Принято решение выполнить ангиографию вен левой нижней конечности. Выполнена пункция и катетеризация по Сельдингеру левой подколенной вены. При флебографии выявлено субтотальное локальное сужение левой наружной подвздошной вены. Выполнены баллонная ангиопластика и стентирование левой наружной подвздошной вены. В течение первых суток послеоперационного периода отек левой нижней конечности купирован. Пациентка выписана из стационара на следующие сутки после стентирования в удовлетворительном состоянии. В послеоперационном периоде антикоагулянты отменены, назначена двойная антиагрегантная терапия аспирином и клопидогрелем. При контрольной доплерографии на 5 и 90 сутки после стентирования признаков тромбоза левых общей бедренной и наружной подвздошной вен не выявлено, проба Вальсальвы свидетельствовала о состоятельности клапанов вен левой нижней конечности.*

**Ключевые слова:** наружная подвздошная вена, стентирование.

## Short-term results of stenting external iliac vein during extravasal mechanical compression

R. S. Goloshchapov-Aksenov<sup>1,2</sup>, R. N. Komarov<sup>3</sup>, K. Yu. Lakunin<sup>1</sup>, S. A. Kurdo<sup>1</sup>, V. A. Ivanyugin<sup>1</sup>,  
J. M. Mirzachamdamov<sup>1</sup>, R. I. Turaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central city clinical hospital of Reutov, Moscow Reg., Russia

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Moscow, Russia

<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow state medical university, Moscow, Russia

## Abstract

*This article describes a clinical case of stent implantation in external iliac vein and evaluated 3-month results of treatment.*

*Female patient, 44 years old, underwent surgery operation— sacrospinal hysteropexy «CYRENE», cervical plastic, front kolporrafiy, kolpopereneorrafy» because of «C» prolapse 3 st., cystocele 2 st., cervical hypertrophy. During the first day after surgery the patient developed intense swelling of the left lower limb. Dopplergraphy diagnosed non occlusive thrombosis of the left external iliac vein and common femoral vein, so, anticoagulation therapy was prescribed. Conservative therapy of after-following post-operative complications was ineffective during 2,5 months, intensive swelling of the left lower limb still remained. Pelvic ultrasound and dopplerography of left leg veins primarily diagnosed «subtotal stenosis of the left external iliac vein». It was decided to make angiography of left lower limb veins. Puncture and catheterization by Seldinger of the left popliteal vein was made. The venography revealed subtotal local stenosis of the left external iliac vein. Balloon angioplasty and stenting of the left external iliac vein were executed. During the first day postoperative swelling of the left lower limb was docked. The patient was discharged from the hospital the next day after stenting in a satisfactory condition, anticoagulation therapy was canceled. The therapy included clopidogrel and acetylsalicylic acid during 1 month. After 5 and 90 days the control dopplerography signs of thrombosis of the left common femoral and external iliac veins were not identified.*

**Keywords:** *aexternal iliac vein, stenting.*

## Введение

Эффективность рентгенэндоваскулярной коррекции нарушений кровотока по венам илеокавального сегмента широко описана в научных публикациях отечественных и зарубежных авторов. Преимущественно ангиопластику и стентирование бедренных, подвздошных и полых вен применяют при посттромбофлебитической болезни, компрессии или прорастании опухолью или сдавлении анатомическими структурами, расположенными рядом с веной.

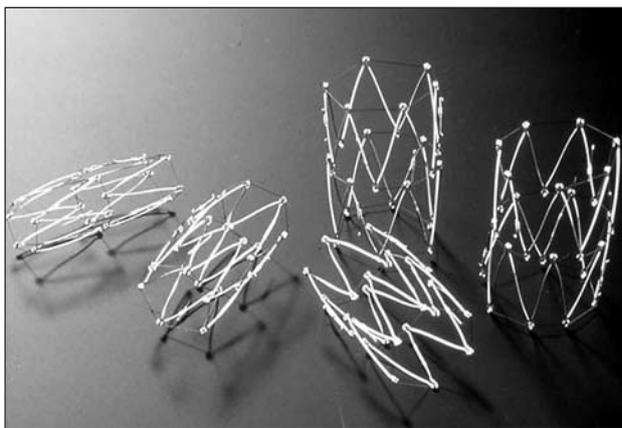
Первые случаи стентирования вен описаны J. Rosch с соавт. в 1987 году. Авторы выполнили стентирование верхней полой вены при ее опухолевом сдавлении, осложнившимся развитием синдрома верхней полой вены [1]. Для стентирования был использован разработанный в то время самораскрывающийся Z-стент Gianturco, изображенный на рис. 1.

В 1990 году ученые из Интервенционного института Dotter (Портленд, США) сообщили об использовании Z-стента для стентирования общих подвздошных и нижней полой вен при тромбозе, вызванном ретроперитонеальным фиброзом. Рентгенэндоваскулярная операция была выполнена после проведения регионального тромболизиса [2].

После выхода в свет информации о первых выполненных «венозных» стентированиях в зарубежной литературе появлялись публикации о применении рентгенохирургических технологий для лечения венозной недостаточности нижних конечностей, однако широкого распространения методика не получила.

Raju S. с соавт. в 2002 году осветили один из наибольших опытов стентирования подвздошных вен при их обструкции у 304 больных, которые показали высокую эффективность рентгенэндоваскулярного метода лечения хронической венозной

**Рис. 1.** Самораскрывающиеся Z-стенты Gianturco-Rosch



недостаточности нижних конечностей. Авторы утверждали, что процедуру можно выполнять в амбулаторных условиях. Однако малоинвазивное лечение не исключает последующей необходимости в реконструктивной хирургической операции для коррекции рестеноза или ассоциированного рефлюкса [3].

В отечественной литературе описаны единичные случаи стентирования подвздошных вен, которое авторы применяют для лечения посттромбофлебитической болезни. Свой первый опыт стентирования подвздошных вен врачи 1 городской клинической больницы г. Москвы описали в 2003 году [4]. В межрегиональном клинко-диагностическом центре г. Казани венозное стентирование выполняют с 2007 года, однако к 2011 году было выполнено лишь 13 операций [5]. Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России обладает опытом 12 операций стентирования

проксимальных венозных сегментов при окклюзивной форме посттромбофлебитической болезни [6]. На XX ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева в 2016 году авторы из Санкт-Петербургского государственного университета и Клинической больницы №122 имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства РФ представили 2 клинических случая стентирования общей подвздошной вены при синдроме Мей-Тернера [7].

В литературе описаны случаи гибридного лечения посттромботической болезни – двустороннее стентирование подвздошных вен с последующим наложением дистальной артериовенозной фистулы для улучшения процесса рассасывания тромбов [5]. Золотухин И.А. и соавт., также предлагают гибридный подход к лечению посттромбофлебитической болезни – стентирование подвздошных вен с последующим хирургическим удалением из просвета бедренной вены посттромботических перемычек и созданием новых клапанов [8].

Профессор радиологии Р. Ф. Донделинге из университетского госпиталя бельгийского города Льежа в 2003 году привел результаты стентирования полых вен десяткам больных при тромботических и компрессионных окклюзиях и стенозах, сделав заключение, что венозное стентирование необходимо выполнять баллоннорасширяемыми стентами [9].

Raju S. с соавт. проанализировали результаты стентирования глубоких вен нижних конечностей у 504 пациентов (из них в 24 случаях выполнено двустороннее стентирование), которые свидетельствовали об эффективности рентгенэндоваскулярного лечения посттромботической болезни как самостоятельного метода, не требующего проведения дополнительной реконструктивной хирургической операции для устранения рефлюкса глубоких вен [10]. Необходимо отметить, что за 8 лет, с 2002 года, опыт авторов по стентированию вен нижних конечностей увеличился лишь на 200 случаев.

Нарушение кровотока по венам илеокавального сегмента могут вызвать сдавление или повреждение их в результате хирургических манипуляций по поводу генитального пролапса. В первую очередь это связано с использованием различных перфораторов для проведения и фиксации протезов, а также выполнением основных этапов операции «слепым» путем, основанным только на знании анатомии и тактильных ощущениях [11].

В литературе отсутствуют данные о стентировании наружных подвздошных вен при их механической экстравазальной компрессии после операций на гениталиях у женщин.

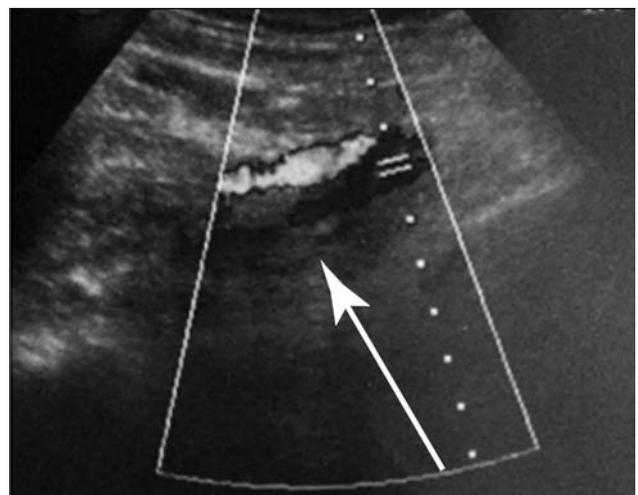
В данной работе мы представляем 3-месячные результаты стентирования наружной подвздошной вены у пациентки с механической экстравазальной компрессией, возникшей после перенесенной операции по поводу генитального пролапса.

## Клиническое наблюдение

Пациентка Ч., 44 года поступила в хирургическое отделение центральной городской клинической больницы г. Реутова с диагнозом «неокклюзивный илеофemorальный флеботромбоз левой нижней конечности». Пациентка предъявляла жалобы на выраженный напряженный отек левой нижней конечности.

Из анамнеза выявлено, что 2,5 месяца назад, до настоящей госпитализации, пациентка перенесла операцию «сакроспинальная гистеропексия CYRENE, пластика шейки матки, передняя кольпорафия и кольпоперинеорафия» по поводу «С»-пролапса 3 ст., цистоцеле 2 степени, гипертрофии шейки матки. В течение первых суток после операции у пациентки развился напряженный отек левой нижней конечности. При доплерографии диагностирован неокклюзирующий тромбоз левых наружной подвздошной и общей бедренной вены и назначена антикоагулянтная терапия и эластичное бинтование левой нижней конечности. Пациентка была выписана из стационара и продолжила консервативную терапию под наблюдением врача поликлиники. Амбулаторное лечение в течение 2,5 месяца, заключающееся в подкожном введении фраксипарина, последующем приеме ксарелто, было неэффективно, напряженный отек левой нижней конечности сохранялся и значительно нарушал качество жизни женщины. При УЗИ органов малого таза и доплерографии вен левой нижней конечности, а также учитывая данные анамнеза – характер оперативного вмешательства и возникновение отека в первые сутки после операции, поставлен предварительный диагноз «субтотальное сужение левой наружной подвздошной вены с нарушением гемодинамики левой нижней конечности». На рис. 2 представлена доплерография левых наружных подвздошных вен и артерии. Визуализируется субтотальное сужение левой наружной подвздошной вены.

**Рис. 2.** Допплерография наружной подвздошной вены при госпитализации



Примечание: стрелкой указана зона сужения

Принято решение выполнить ангиографию вен левой нижней конечности. Под контролем УЗИ выполнены пункция и катетеризация по Сельдингеру левой подколенной вены. При флебографии выявлено сужение просвета левой наружной подвздошной вены до 98%. На рис. 3 представлена первичная ангиография левой наружной подвздошной вены.

**Рис. 3.** Ангиография левой наружной подвздошной вены



*Примечание: стрелкой указан стеноз наружной подвздошной вены*

Баллонная ангиопластика баллоном диаметром 9 мм была неэффективной, сохранялся остаточный стеноз до 70%. На рис. 4 и 5 представлены рентгенография этапа баллонной ангиопластики левой наружной подвздошной вены и ангиография левых общей бедренной и наружной подвздошной вен после баллонной ангиопластики.

**Рис. 4.** Рентгенография этапа баллонной ангиопластики левой наружной подвздошной вены. Баллон 9 × 20 мм

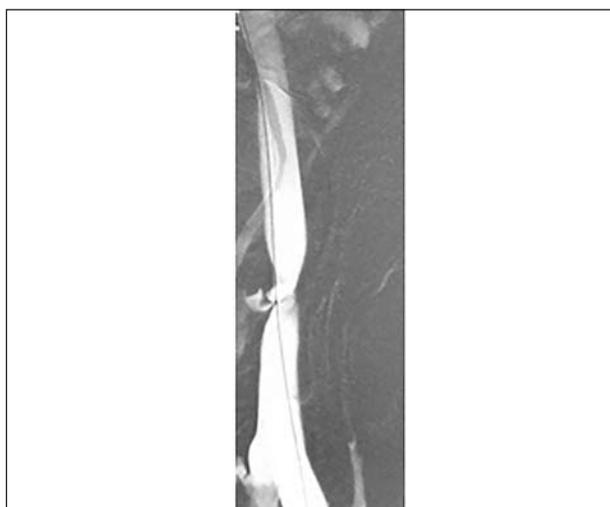


Выполнено стентирование левой наружной подвздошной артерии баллонорасширяемым стентом CID 9x19 мм давлением 16 атм с удовлетворительным

ангиографическим результатом. При контрольной флебографии сохраняется остаточный стеноз до 20%. На рис. 6 представлена ангиография левых общей бедренной и наружной подвздошной вен после стентирования.

В течение первых суток после стентирования отек левой нижней конечности купирован на 90% (по данным измерения окружности голени и бедра до и после операции и сравнения со здоровой конечностью). Пациентка выписана из стационара на следующие сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Для амбулаторного лечения были назначены антитромбоцитарные препараты – ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг в сутки и клопидогрель в дозе 75 мг в сутки в течение месяца, антикоагулянты были отменены.

**Рис. 5.** Ангиография левых общей бедренной и наружной подвздошной вен после баллонной ангиопластики в режиме Roadmap



**Рис. 6.** Ангиография левых общей бедренной и наружной подвздошной вен после стентирования



*Примечание: стрелкой указана зона стентирования*

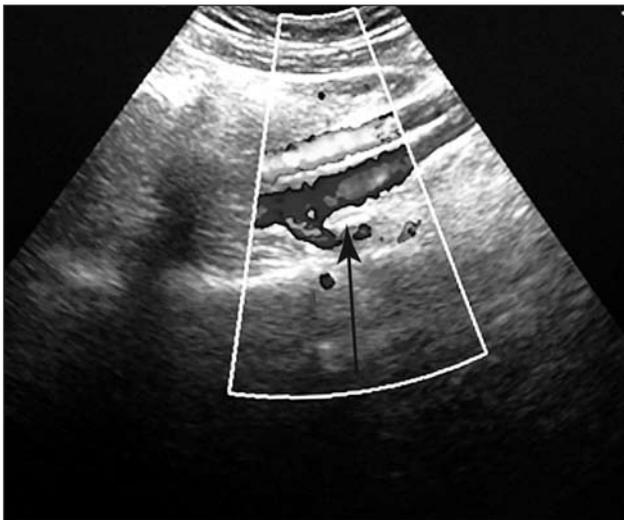
При контрольной доплерографии на 5-е сутки после стентирования признаков тромбоза левых

общей бедренной и наружной подвздошной вен не выявлено, проходимость стентированного сегмента сохранена. При выполнении пробы Вальсальвы функция клапанного аппарата подвздошных и бедренных вен сохранена.

При контрольной доплерографии на 30-е и 90-е сутки после операции ультразвуковая картина была идентичная.

На рис. 7 представлены результаты доплерографии наружной подвздошной вены на 90-е сутки после стентирования.

**Рис. 7.** Допплерография наружной подвздошной вены на 90-е сутки после стентирования



Примечание: стрелкой указана зона стентирования

## Заключение

В современной клинической практике стентирование вен илеокавального сегмента эффективно применяется для лечения посттромбофлебитической болезни. Случаи сосудистых послеоперационных осложнений должны быть консультированы сердечно-сосудистыми хирургами и, при необходимости, специалистами по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению. Послеоперационные осложнения в виде нарушения кровотока по подвздошным венам после операций на органах малого таза встречаются в 3% случаев, по данным различных авторов, и могут быть устранены рентгенэндоваскулярными методами лечения.

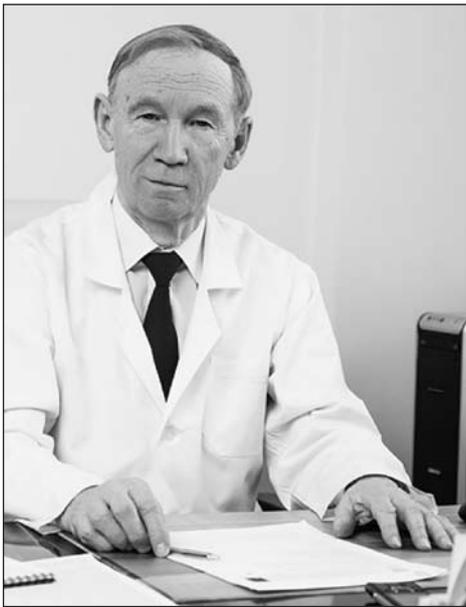
## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Rosch J, Uchido BT, Hall LD, Antonovic R, Petersen BD, Ivancev K, Barton RE, Keller FS. Gianturco-Rosch expandable Z-stents in the treatment of superior vena cava syndrome. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1992;15:319-27.
2. Lanzer P. *Catheter-Based Cardiovascular Interventions. A Knowledge based approach.* NY: Springer. 2013; p.1015.
3. Raju S, Neglén P. The clinical impact of iliac venous stents in the management of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 2002;35(1):8-15.
4. Kapranov SA, Gavrilov SG, Cberkashin MA. The first experience of endovascular stenting of the iliac vein for postthrombophlebitic disease. *Angiology and Vascular Surgery.* 2003;1:29-34. Russian (Капранов СА, Гаврилов СГ, Черкашин МА. Первый опыт эндоваскулярного стентирования подвздошных вен при посттромбофлебитической болезни. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2003;1:29-34).
5. Ignatiev IM, Bredikbin RA, Volodyubin MY, Akhmetzyanov RV, Mikbailov MK. The first experience of stenting of vein iliofemoral segment. *Angiology and Vascular Surgery.* 2011;1(17):97-102. Russian (Игнатъев ИМ, Бредикбин РА, Володюхин МЮ, Ахметзянов РВ, Михайлов МК. Первый опыт стентирования вен подвздошно-бедренного сегмента. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2011;1(17):97-102).
6. Volkov SV, Lutsenko MM, Mostovoy IV, Bagin SA, Sokolov AL. Experience stenting of the iliac vein in the treatment of postthrombophlebitic disease. *International Journal of interventional cardiology.* 2013; 35:32b. Russian (Волков СВ, Луценко ММ, Мостовой ИВ, Багин СА, Соколов АЛ. Опыт стентирования подвздошных вен в лечении посттромбофлебитической болезни. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2013;35:32б).
7. Ishpulaeva LE, Shapovalov A. Practical aspects of staged treatment of thrombosis with the syndrome ileofemoral extravasal iliac vein compression. *Articles XX annual session NTSSSH them. A.N. Bakuleva, 22-24 May 2016.* Russian (Ишпулаева ЛЭ, Шаповалов АС. Практические аспекты этапного лечения илеофemorального тромбоза при синдроме экстравазальной компрессии подвздошной вены. *Материалы XX ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 22-24 мая 2016 года.*

- 
8. Zolotukhin IA, Gavrilov SG, Kirienko AI. *Plebology today. Annals of Surgery.* 2016;1(2):19-25. Russian (Золотухин ИА, Гаврилов СГ, Кириенко АИ. *Флебология сегодня. Анналы хирургии.* 2016;1(2):19-25).
  9. Dondelinzbe RF. *Endovascular treatment of central venous obstruction. Interventional Angiology.* 2003;2:55-8. Russian (Донделинже РФ. *Эндоваскулярное лечение обструкций центральных вен. Интервенционная ангиология.* 2003;2:55-8).
  10. Raju S, Darcey R, Neglén P. *Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. J Vasc Surg.* 2010; 51(2):401-8.
  11. Zburavlev A. *Principles of choice of surgical techniques for the correction of the complicated forms of genital prolapse and evaluation of their effectiveness Diss. MD Moscow 2009. Russian (Журавлева АС. Принципы выбора хирургических технологий для коррекции осложненных форм пролапса гениталий и оценка их эффективности).*



## К 75-летию Кухарчука Валерия Владимировича

**30 октября 2016 года отмечает свой 75-летний юбилей главный редактор журнала «Атеросклероз и дислипидемии» профессор, член-корреспондент РАН Валерий Владимирович Кухарчук.**

Валерий Владимирович Кухарчук руководит отделом проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России с 2006 года. Вся трудовая биография Валерия Владимировича неразрывно связана с этим учреждением, бывшим ВКНЦ АМН СССР, под руководством академика РАН Е. И. Чазова.

В. В. Кухарчук родился 30 октября 1941 года в семье военного в селе Свияжск Зеленодольского района Татарстана, окончил среднюю школу в г. Москве, по окончании школы работал санитаром в больнице имени С. П. Боткина, в 1960–1963 годах служил в рядах Советской армии. В 1970 году окончил 2-й Московский медицинский институт по специальности «лечебное дело». В этом же году пришел в ординатуру в ВКНЦ АМН СССР, по завершении которой в 1972–1975 годах продолжил обучение в клинической аспирантуре. В 1975 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Состояние коронарного русла, гемодинамики и сократимости миокарда при мерцательной аритмии», а в 1985 году докторскую на тему «Чрескожная транслюминальная ангиопластика в кардиологии – новый метод лечения больных реноваскулярной гипертензией и ишемической болезнью сердца».

В 1970-х годах В. В. Кухарчук одним из первых участвовал в работе по внедрению в клиническую практику метода селективной коронарной

ангиографии. Первым в стране он выполнил чрескожную баллонную ангиопластику почечных артерий при реноваскулярной гипертензии.

С 1983 по 2006 год В. В. Кухарчук был руководителем лаборатории гемодиализа и плазмафереза Института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова. Здесь получили развитие пионерские работы по экстракорпоральным методам очищения крови. Одними из первых в мире и впервые в России сотрудники лаборатории разработали и применили в клинической практике метод иммуносорбции липопротеидов низкой плотности, а в 1991 году впервые в мире был выполнен аферез липопротеида (а).

19 марта 2001 года В. В. Кухарчуку в составе коллектива авторов была присуждена премия Правительства Российской Федерации за разработку современных технологий гемафереза в профилактике и лечении патологических состояний в клинической медицине. В 2012 и 2016 годах В. В. Кухарчук стал лауреатом премии имени А. Н. Климова за выдающиеся достижения в исследованиях профилактики и лечения атеросклероза, учрежденной Российским кардиологическим обществом.

В 2002 году В. В. Кухарчук был избран член-корреспондентом РАМН, с 2014 года – член-корреспондентом РАН. В 1986 году В. В. Кухарчук был награжден Орденом Дружбы Народов, в 2015 году – медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

В. В. Кухарчук является автором и соавтором более 250 научных статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах, медицинских монографий и руководств.

Валерий Владимирович ведет постоянную научную и педагогическую деятельность. Под его

руководством защищено 10 докторских и 23 кандидатских диссертации.

С 1989 по 2006 год В.В. Кухарчук занимал должность заместителя генерального директора РКНПК по науке.

Помимо терапевтического афереза, основными направлениями, которые разрабатывал и курирует Валерий Владимирович, явились атеросклероз и воспаление, длительный прогноз у пациентов после реваскуляризации миокарда, апробация новых препаратов для медикаментозной коррекции дислипидемии, роль традиционных и новых факторов риска атеросклероза в процессах рестеноза и прогрессирования атеросклеротической бляшки у больных стабильной ишемической болезнью сердца.

В 2008 году Валерий Владимирович основал Национальное общество атеросклероза (НОА), журнал «Атеросклероз и дислипидемии», главным

редактором которого является по сегодняшний день, ранее возглавлял Московское городское научное общество кардиологов. Под руководством Валерия Владимировича создан Российский регистр больных семейной гиперхолестеринемией.

Валерий Владимирович входит в состав редколлегии журналов «Атеросклероз», «Атеротромбоз», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии». Возглавляет авторские коллективы российских рекомендаций по коррекции нарушений липидного обмена.

Национальное общество атеросклероза и журнал «Атеросклероз и дислипидемии», сотрудники отдела проблем атеросклероза и ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ желают Валерию Владимировичу Кухарчуку крепкого здоровья на долгие годы и дальнейшей плодотворной и многогранной научной деятельности.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

- В журнале «Атеросклероз и дислипидемии» публикуются оригинальные статьи и обзоры, связанные с исследованиями липидного метаболизма, маркеров воспаления и тромбоза, нарушений липидного обмена, патологии сосудов, факторов риска и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, профилактики атеросклероза и его осложнений.
- Вопросы, касающиеся публикации материалов и статей, должны направляться по электронному адресу JAD\_cardio@mail.ru. Все рукописи принимаются через сайт [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru) или по электронной почте (JAD\_cardio@mail.ru).
- Направление рукописи в редакцию автоматически означает согласие всех авторов данной рукописи с тем, что она будет рассмотрена на предмет возможности ее публикации в журнале.
- Все статьи рецензируются, публикация возможна только после получения положительной рецензии.
- Статья должна быть написана на русском языке. Название статьи, данные авторов и абстракт следует представить на двух языках, русском и английском.
- Печатный вариант рукописи должен иметь полуторный интервал, шрифт Times New Roman, размер 12, поля страницы по 2,0 см с обеих сторон, нумерацию страниц и содержание в следующем порядке: (1) титульная страница, (2) абстракт, (3) текст с соответствующими заголовками и заключением, (4) благодарности, (5) конфликт интересов, (6) список литературы. Текст должен быть представлен в формате Microsoft Word.
- Требуется сопроводительное письмо, в котором указываются полностью фамилия, имя, отчество авторов, должность, организация, электронная почта и личные подписи. Необходимо указать контактное лицо (автора, ответственного за переписку), его телефон (с кодом города и страны) и электронную почту.
- При оформлении текста используйте общепринятую международную систему единиц и сокращений при указании единиц измерения; при первом упоминании аббревиатуры как в тексте, так и в абстракте необходимо написать текст полностью, без сокращений, с указанием используемой аббревиатуры в скобках (далее расшифровка аббревиатуры не требуется); таблицы и рисунки располагаются по ходу текста (название указывается над таблицей/рисунком, а примечание в виде сноски со списком всех использованных аббревиатур в алфавитном порядке с расшифровкой – под таблицей/рисунком). Более детально с правилами оформления текста вы можете ознакомиться на сайте журнала ([www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)).
- В разделе «Благодарности» указываются лица, которые оказали помощь и поддержку при проведении исследования, но не отвечают критериям авторства.
- В разделе «Конфликт интересов» укажите все варианты финансовой и материальной поддержки исследования, описанного в рукописи, а также проделанной работы (например, номер гранта и финансирующую организацию, отдельного автора).
- Список литературы должен быть представлен в порядке цитирования. Ссылки на литературные источники должны быть приведены согласно принятому журналом стандарту (необходимо ознакомиться на сайте журнала [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)). Указываются фамилии и инициалы всех авторов. Ссылки на русские печатные работы должны быть указаны на двух языках, русском и английском, согласно оригинальной публикации. Авторы несут ответственность за точность и полноту представленных ссылок на литературные источники, а также за точность и аккуратность цитирований, представленных в тексте.
- При подготовке рукописи к подаче на рецензию необходимо ознакомиться с полной версией раздела «Правила для авторов», размещенной на сайте журнала ([www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)).

1. Не принимаются статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал.
2. Редколлегия оставляет за собой право вносить изменения в публикацию. Присланные статьи не возвращаются.
3. Плата за публикации с авторов не взимается.

По всем вопросам обращайтесь в редакцию журнала «Атеросклероз и дислипидемии».

