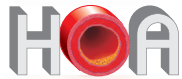


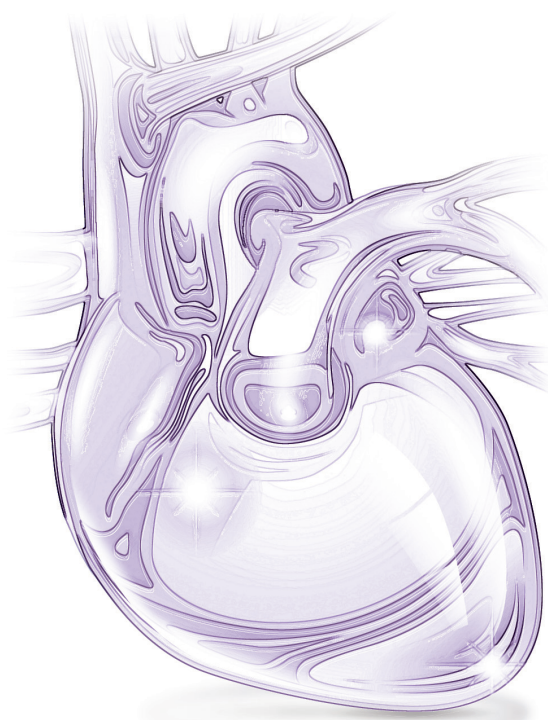
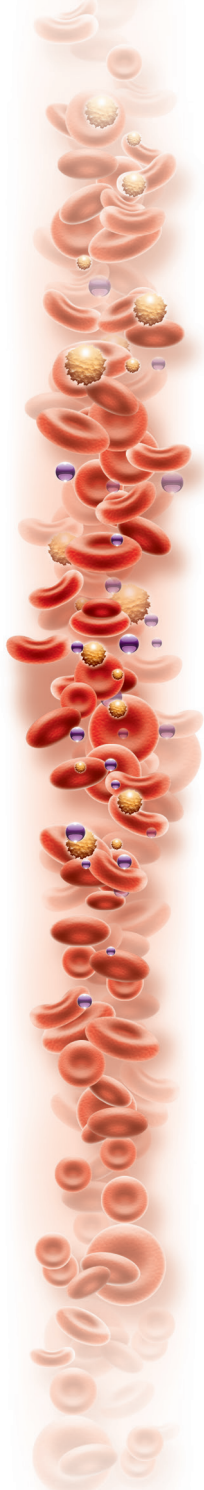
АТЕРОСКЛЕРОЗ И ДИСЛИПИДЕМИИ

Journal of ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDEMIAS



Журнал Национального общества по изучению атеросклероза
Official Journal of the Russian National Atherosclerosis Society

ISSN 2219-8202



В номере

Обзорные статьи

Имунофенотипические различия и остеобластная дифференцировка стволовых клеток жировой ткани

Оригинальные статьи

Эндоваскулярное лечение пациентов с сочетанием церебральных аневризм и стенозов прецеребральных артерий

Липидный статус у детей и подростков Санкт-Петербурга

Распространенность дислипидемии до и на фоне пандемии COVID-19. Анализ большой лабораторной базы данных

Факторы риска, показатели липидного профиля и гиполипидемическая терапия у пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска: данные регистра Атеростоп

Адгезия тромбоцитов, опосредованная фактором фон Виллебранда, у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца

СОДЕРЖАНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В КРОВИ – НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ

ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИИ:



Всем лицам старше 40 лет рекомендуется скрининг, включающий анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (липидный профиль) с целью стратификации сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE-2



Определение ХС не-ЛВП рекомендовано всем пациентам для дополнительной оценки риска в системе SCORE-2

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:



У пациентов при высоких триглицеридах, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП проведена лабораторная оценка ХС не-ЛВП



Пациентам любой категории риска рекомендован целевой уровень

ТГ 1,7 ммоль/л

Класс	Уровень
IIa	C

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Категория пациентов	Высокого и очень высокого риска, достигшим на терапии статинами уровня ТГ 1,7–2,3 ммоль/л	С уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л на терапии статинами	С уровнем ТГ > 5,0 ммоль/л на терапии статинами
Рекомендация	<p>▼</p> <p>Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3</p> <p>доза: до 2 грамм 2 раза в день</p>	<p>▼</p> <p>ФЕНОФИБРАТ</p> <p>ФЕНОФИБРАТ + СТАТИН</p> <p>предпочтительно в одной таблетке</p> <p>или</p> <p>Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3</p> <p>доза: до 2 г 2 раза в день</p>	<p>▼</p> <p>ФЕНОФИБРАТ</p> <p>ФЕНОФИБРАТ + СТАТИН</p> <p>предпочтительно в одной таблетке</p> <p>и</p> <p>Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3</p> <p>доза: до 2 г 2 раза в день</p>
Класс	IIa	IIa	IIa
Уровень	B	B	B



Достижение и удержание ЦУ ХС ЛНП, ТГ является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы у пациентов как с ССЗ, так и СД

ВАЖНЫМИ ЦЕЛЯМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ ЯВЛЯЮТСЯ:



максимальное снижение риска развития ССО и смертельных исходов;



коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, избыточная масса тела, ожирение, гипергликемия, АГ).

ЦУ – целевой уровень; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; СД – сахарный диабет.

Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»

Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников



АТЕРОСКЛЕРОЗ и ДИСЛИПИДЕМИИ (АиД)

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

№ 2 (51) 2023

Главный редактор

И.В. Сергиенко (Москва)

Заместители главного редактора

Г.Г. Арабидзе (Москва)

М.В. Ежов (Москва)

Научные редакторы

С.И. Проваторов (Москва)

Е.В. Меркулов (Москва)

А.Б. Сумароков (Москва)

Ответственный секретарь

Н.Б. Горнякова (Москва)

Редакционная коллегия

А.А. Аншелес (Москва)

О.И. Афанасьева (Москва)

С.А. Бойцов (Москва)

М.Г. Бубнова (Москва)

В.В. Кухарчук (Москва)

И.Е. Чазова (Москва)

А.И. Каминный (Москва)

Ю.А. Карпов (Москва)

Г.А. Коновалов (Москва)

В.О. Константинов

(Санкт-Петербург)

П.П. Малышев (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Н. Покровский (Москва)

Д.И. Садыкова (Казань)

А.Н. Самко (Москва)

В.В. Скибицкий (Краснодар)

А.А. Ширяев (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)

А.В. Концевая (Москва)

П. Лансберг (Нидерланды)

И.В. Логачева (Ижевск)

Ю.М. Лопатин (Волгоград)

А.Н. Мешков (Москва)

В.Э. Олейников (Пенза)

Ю.М. Поздняков (Московская обл.)

А.И. Попугаев (Вологда)

А.В. Родионов (Москва)

Р.И. Сайфутдинов (Оренбург)

В.В. Симерзин (Самара)

О.Г. Смоленская (Екатеринбург)

Л.А. Хаишева (Ростов-на-Дону)

К. Ховинг (Нидерланды)

С.В. Шалаев (Тюмень)

С.В. Шлык (Ростов-на-Дону)

С.С. Якушин (Рязань)

Редакция:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава России
121552, Россия, г. Москва,
ул. Академика Чазова, д. 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 (499) 372-51-82
e-mail: info@patiss.ru

Электронная версия журнала доступна на сайте НОА (www.noatero.ru) и на сайте Научной электронной библиотеки (www.elibrary.ru)

Правила для авторов: 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 – 3000 экземпляров

Все права защищены. © 2010 «ПатиСС»



N° 2 (51) 2023

Editor-in-Chief

I.V. Sergienko (Moscow)

Deputy Editors

G.G. Arabidze (Novosibirsk)

M.V. Ezhov (Moscow)

Senior Editors

S.I. Provatorov (Moscow)

E.V. Merkulov (Moscow)

A.B. Sumarokov (Moscow)

Executive Secretary

N.B. Gornyakova (Moscow)

Associate Editors

A.A. Ansheles (Moscow)

O.I. Afanasyeva (Moscow)

S.A. Boytsov (Moscow)

M.G. Bubnova (Moscow)

I.E. Chazova (Moscow)

A.I. Kaminniy (Moscow)

Y.A. Karpov (Moscow)

G.A. Konovalov (Moscow)

V.O. Konstantinov
(Saint Petersburg)

V.V. Kukharchuk (Moscow)

P.P. Malyshev (Moscow)

A.I. Martynov (Moscow)

S.N. Pokrovskii (Moscow)

D.I. Sadykova (Kazan)

A.N. Samko (Moscow)

V.V. Skibitskii (Krasnodar)

A.A. Shiryaev (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)

A.V. Kontcevaya (Moscow)

P.J. Lansberg (Netherlands)

I.V. Logacheva (Izhevsk)

Y.M. Lopatin (Volgograd)

A.N. Meshkov (Moscow)

V.E. Oleynikov (Penza)

A.I. Popugaev (Vologda)

Y.M. Pozdnyakov (Moscow region)

A.V. Rodionov (Moscow)

R.I. Sayfutdinov (Orenburg)

S.V. Shalaev (Tyumen)

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

V.V. Simerzin (Samara)

O.G. Smolenskaya (Ekaterinburg)

M. Vrablik (Czech Republic)

S.S. Yakushin (Ryazan)

N.E. Zakirova (Ufa)

Editorial office:

Federal State Budgetary Institution
National Medical Research Centre Of Cardiology Named
After Academician E.I.Chazov of the Ministry of Health of
the Russian Federation
Ak Chazov street, 15a, Moscow 121552, Russia
Tel: +7 (495) 414-72-86
e-mail: JAD_cardio@mail.ru,
igorcardio@mail.ru
Fax: +7 (495) 414-60-68

Publishing house:

LLC "PatiSS"
Tel: +7 (499) 372-51-82
e-mail: info@patiss.ru

Electronic version is available on the website of RNAS (www.noatero.ru) and within the Russian Science Citation Index (www.elibrary.ru)

Instructions for Authors: 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 3 000 copies

All rights reserved. © 2010 "PatiSS"

Содержание

Обзоры

Имунофенотипические различия и остеобластная дифференцировка стволовых клеток жировой ткани Е.Г. Учасова, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик, О.В. Груздева	7
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Оригинальные статьи

Эндоваскулярное лечение пациентов с сочетанием церебральных аневризм и стенозов прецеребральных артерий В.В. Бобинов, Л.В. Рожченко, А.Е. Петров, Н.К. Самочерных, К.А. Самочерных	18
Липидный статус у детей и подростков Санкт-Петербурга Н.Н. Смирнова, Н.Б. Куприенко, С.А. Уразгильдеева, И.В. Ильинец, Т.М. Ивашихина, Л.А. Клочко	23
Распространенность дислипидемии до и на фоне пандемии COVID-19. Анализ большой лабораторной базы данных М.В. Ежов, Т.И. Батлук, Д.С. Токмин, Е.Ф. Цыплухина, А.Г. Арутюнов	31
Факторы риска, показатели липидного профиля и гиполипидемическая терапия у пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска: данные регистра Атеростоп И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес, С.А. Бойцов	43
Адгезия тромбоцитов, опосредованная фактором фон Виллебранда, у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца С.Д. Охота, С.Г. Козлов, Ю.Н. Автаева, И.С. Мельников, К.Г. Гурия, З.А. Габбасов	54
Правила для авторов	65

Contents

Reviews

Immunophenotypic differences and osteoblastic differentiation of adipose-derived stem cells E.G. Uchasova, Yu.A. Dyleva, E.V. Belik, O.V. Gruzdeva	5
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Original Articles

Endovascular treatment of patients with cerebral aneurysms associated with carotid stenosis V.V. Bobinov, L.V. Rozhchenko, A.E. Petrov, N.K. Samochernykh, K.A. Samochernykh	18
Lipid status in children and adolescents of Saint Petersburg N.N. Smirnova, N.B. Kuprienko, S.A. Urazgildeeva, I.V. Ilienec, T.M. Ivashihina, L.A. Kolchko	23
The significance of dyslipidemia before and during the COVID-19 pandemic. Analysis of a big laboratory dataset M.V. Ezhov, T.I. Batluk, D.S. Tokmin, E.F. Tsyplukhina, A.G. Arutyunov	31
Risk factors, lipid profile indicators and hypolipidemic therapy in patients of various categories of cardiovascular risk: the results of the Aterostop registry I.V. Sergienko, A.A. Ansheles, S.A. Boytsov	43
Platelet adhesion mediated by von Willebrand factor in patients with early onset coronary heart disease S.D. Okhota, S.G. Kozlov, Yu.N. Avtaeva, I.S. Melnikov, K.G. Guria, Z.A. Gabbasov	54
Instructions for authors	65

Иммунофенотипические различия и остеобластная дифференцировка стволовых клеток жировой ткани

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0001

© Е.Г. Учасова, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик, О.В. Груздева.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Для цитирования: Е.Г. Учасова, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик, О.В. Груздева, Евгения Геннадьевна Учасова – ORCID 0000-0003-432; Юлия Александровна Дылева – ORCID 0000-0002-6890-3287; Екатерина Владимировна Белик – ORCID 0000-0003-3996-3325; Ольга Викторовна Груздева – 0000-0002-7780-829X. Иммунофенотипические различия и остеобластная дифференцировка стволовых клеток жировой ткани. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;2(51):7-17. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0001

Абстракт

Благодаря набору уникальных свойств, например способности дифференцироваться в различные типы клеток соединительной ткани, мезенхимальные стволовые клетки привлекают все большее внимание исследователей. До настоящего времени большое число работ было посвящено изучению мезенхимальных клеток костного мозга. Однако не так давно в стромально-васкулярной фракции жировой ткани также обнаружили стволовые клетки, но в отличие от мезенхимальных клеток костного мозга они демонстрируют более высокую плотность в ткани, быстрее растут и доступны в большом количестве при сборе из небольшого объема жировой ткани. В результате в последнее время стволовые клетки жировой ткани становятся все более привлекательной и альтернативной популяцией мультипотентных клеток для исследования и для тканевой заместительной терапии. В этом обзоре мы подробно расскажем об иммунофенотипических особенностях мезенхимальных стволовых клетках жировой ткани, о влиянии локализации и возраста на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток жировой ткани. Подробно остановимся на дифференцировке стволовых клеток в остеогенном направлении, как и по каким сигнальным путям она идет и какие факторы на нее влияют.

Ключевые слова: стволовые клетки жировой ткани, остеогенная дифференцировка, иммунофенотип, гены остеогенеза

Immunophenotypic differences and osteoblastic differentiation of adipose-derived stem cells

E.G. Uchasova, Yu.A. Dyleva, E.V. Belik, O.V. Gruzdeva

"Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russia

Abstract

Due to a set of unique properties, for example, the ability to differentiate into various types of connective tissue cells, mesenchymal stem cells are attracting more and more attention from researchers. Until now, a large number of works have been devoted to the study of bone marrow stromal cells. However, recently, stem cells were also found in the stromal-vascular fraction of adipose tissue, but unlike bone marrow mesenchymal cells, they show a higher tissue density, grow faster, and are available in large numbers when collected from a small amount of adipose tissue. As a result, SCATs have recently become an increasingly attractive and alternative population of multipotent cells for research and for tissue replacement therapy. In this review, we will describe in detail the immunophenotypic features of adipose tissue mechenchymal stem cells, the influence of localization and age on the proliferation and differentiation of adipose tissue stem cells. Let us dwell in detail on the differentiation of stem cells in the osteogenic direction, how it goes along what signaling pathways, and what factors influence it.

Keywords: adipose-derived stem cells, osteogenic differentiation, immunophenotype, osteogenesis genes.

Введение

Жировая ткань (ЖТ) является одной из самых распространенных тканей человека: в среднем составляет 15-25% массы его тела, имеет мезенхимальное происхождение и состоит из комбинации белой жировой ткани и бурой жировой ткани, причем каждый тип ткани имеет различные функции, морфологию и распределение. Основную часть жировой ткани составляют адипоциты: примерно 2/3 общего количества ткани, остальная часть — это различные типы клеток, составляющие так называемую стромально-васкулярную фракцию (СВФ).

В течение многих лет считалось, что гиперпластический рост жировой ткани обусловлен существованием унипотентной популяции клеток-предшественников, преадипоцитов. Однако в 2001 г. Zuk с соавт. выявили наличие в жировой ткани стволовых клеток с мультипотентным потенциалом дифференцировки во многом сходных с мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга (СККМ), способные принимать остеогенные, хондрогенные, адипогенные и нейрогенные фенотипы посредством химически индуцированной дифференциации [1]. Кроме того, было показано, что в отличие от СККМ стволовые клетки ЖТ имеют значительно более высокую плотность в ткани, быстрее растут и доступны в большом количестве при сборе из небольшого объема жировой ткани. Например, только 0,001–0,01% мононуклеарных клеток в костном мозге являются стволовыми, в то время как из 1 г жировой ткани можно выделить 5 10³ стволовых клеток, что в 500 раз больше, чем из такого же количества клеток в костном мозге. В результате в последнее время стволовые клетки жировой ткани (СКЖТ) становятся все более привлекательной и альтернативной популяцией мультипотентных клеток как для исследований, так и для тканевой заместительной терапии.

В 2006 г. Международное общество клеточной терапии (ISCT) предложило минимальный набор критериев для идентификации МСК (мезенхимальные стволовые клетки):

1. Адгезия к пластику в культуре *in vitro*
2. Положительная экспрессия маркеров CD73, CD90 и CD105, но отсутствие экспрессии в отношении CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79a, CD19 и поверхностных молекул HLA-DR
3. Способность дифференцироваться в преадипоциты, хондроциты и остеобласты [4].

Учитывая различные источники МСК, в 2013 г. ISCT внесла небольшую корректировку в характеристики мезенхимальных клеток, выделенных из жировой ткани [2,3]. Помимо уже описанных положительных маркеров [4], были включены поверхностные маркеры CD13, CD29, CD44; к отрицательным маркерам были отнесены CD31 и CD235a. Кроме того, были описаны и другие маркеры, но их экспрессия на стволовых клетках ЖТ достаточно вариабельна и сильно зависит от условий культивирования

и количества пассажей [2]. СКЖТ считаются иммунологически привилегированными клетками, так как они не экспрессируют HLA-DR (главный комплекс гистосовместимости класса II, МНС II) и у них низкий уровень экспрессии МНС класса I, что обеспечивает им значительно сниженную иммуногенность по сравнению с другими типами клеток. Будучи метаболически активными, стволовые клетки жировой ткани играют важную роль в ревазуляризации поврежденной ткани, ингибировании апоптоза и иммуномодуляции. Эти стволовые клетки секретируют большое количество факторов внеклеточного матрикса и большое количество цитокинов, а также ростовых, ангиогенных и антиапоптотических факторов [5]. Считается, что большая часть положительных эффектов клеточной терапии с помощью СКЖТ вызвана секрецией этими клетками большого количества паракринных факторов [5].

1. Иммунофенотипические особенности СКЖТ

Стволовые клетки жировой ткани мозга локализуются в СВФ, присутствующей в сосудистой нише, имеют специфичный для этой области профиль экспрессии маркеров клеток. Клетки СВФ представляют собой гетерогенную смесь эндотелиальных, гладкомышечных клеток, перицитов, фибробластов, тучных клеток и преадипоцитов [6]. На ранних этапах культивирования (1-2 пассаж клеток) в составе СВФ регистрируются клетки, несущие маркеры гемопоэтических стволовых клеток (CD34, митохондриальный ALDH, ABCG2), которые в комбинации с CD31 и CD144 характеризуют эндотелиальные прогениторные популяции [2,6]. Процент таких клеток в составе СВФ до культивирования выше, чем в нефракционированном костном мозге. Кроме того, в другом исследовании было продемонстрировано наличие поверхностных маркеров рецептора VEGF (васкуло-эндотелиальный фактор роста сосудов), Flk-1 (рецептор VEGF – самый ранний известный маркер клеток эндотелиального происхождения), CD31 (PECAM-1 – молекула адгезии тромбоцит-эндотелиальных клеток), VE-кадгерина, фактора фон Виллебранда, связанных с линейкой эндотелиальных клеток [7,8]. Экспериментальная работа Mitchell J.B., выполненная на липоаспирате (плановая операция по липопластике), показала, что популяция СВФ содержит клетки предшественники макрофагов и, скорее всего, клетки других гемопоэтических линий [6]. Так, на поверхности СКЖТ была обнаружена экспрессия поверхностных маркеров CD11 (участвует в многочисленных ассоциациях, связанных с адгезией, между клетками, такими как моноциты, макрофаги, естественные клетки-киллеры и гранулоциты), CD14 (мембранный белок, экспрессированный на поверхности клеток миелоидного ряда), CD45 (белок, регулирующий Src-семейство киназ, который экспрессируется на поверхности всех гемопоэтических клеток) и других маркеров, однако экспрессия этих клеток теряется

при большом количестве пассажей (4-5) [8]. Кроме того, экспрессия некоторых CD маркеров долгое время оставалась спорной. Например, CD34 экспрессировали в клетках СВФ и свежеизолированных СКЖТ, в то время как его экспрессия исчезала после нескольких пассажей (на 4-5 пассаже) [9,10].

Получается, что на ранних этапах культивирования клеток СВФ обнаруживают низкие уровни стромально-ассоциированных маркеров (CD13, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD166). И только к более поздним стадиям культивирования (3-4 пассаж) клетки приобретают более гомогенный профиль с высокими уровнями стромальных маркеров (90% к 4 пассажу). В целом этот временной паттерн экспрессии напоминает таковой, описанный для МСК, происходящих из костного мозга человека. К 4-5 пассажу поверхностные маркеры (CD13, CD29, CD44, CD73, CD90) постоянно присутствуют у >90% популяции СКЖТ. Таким образом, классические маркеры стромальных стволовых клеток (CD13, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD166) присутствуют на 0,8-54% на ранних стадиях выделения (1 пассаж) СВФ. При позднем пассаже стромальные маркеры присутствуют до 98% популяции стволовых клеток, полученных из жировой ткани [7]. Культуры СКЖТ содержат около 10-30% клеток, способных образовывать колонии и дифференцироваться в остеогенном, адипогенном и хондрогенном направлении [8]. Таким образом, популяция стволовых клеток жирового происхождения в настоящее время считается источником нескольких популяций стволовых и прогениторных клеток, различающихся по свойствам и потенциалу.

2. Влияние локализации жировой ткани на дифференцировку ее стволовых клеток

На способность и скорость стволовых клеток ЖТ к пролиферации и дифференцировке может влиять ее анатомическое расположение, условия культивирования, возраст донора, плотность посева и состав среды для культивирования.

Различия между жировой тканью различной локализации могут быть связаны с внутренними характеристиками клеток, находящихся в каждой ткани, включая стволовые клетки ЖТ. Действительно, между адипоцитами, полученными *in vitro* из СКЖТ подкожной и висцеральной локализации, были обнаружены различия [11]. Например, СКЖТ, выделенные из подкожной ЖТ, лучше и легче дифференцировались в зрелые адипоциты, чем висцеральные СКЖТ *in vitro*. В работе Tang Y. с соавт. было показано, что МСК, полученные из подкожной ЖТ у пациентов с ожирением (жировая ткань получена во время операции по снижению веса), демонстрируют большую способность к адипогенной дифференцировке, чем стволовые клетки из висцеральной ЖТ [12]. В другом исследовании эти данные не были подтверждены, а наоборот, было показано, что стволовые клетки висцеральной ЖТ лучше

дифференцируются в адипоциты [11]. Причиной таких различных результатов в исследованиях может быть то, что научными группами были выбраны различные методы выделения стволовых клеток, условия и время культивирования, количество пассажей и разные донорские популяции.

В другом исследовании Baglioni S. с соавт. пришли к выводу, что висцеральные СКЖТ являются более подходящей клеточной моделью *in vitro* для исследования молекулярных механизмов метаболических нарушений, таких как ожирение [13]. В другой экспериментальной работе было показано, что СК, полученные из подкожных жировых депо, имеют более высокую скорость роста и адипогенный потенциал, чем те, которые получены из висцеральных депо. Кроме того, адипоциты, полученные из подкожных СКЖТ, обладают большей способностью секретировать адипонектин и менее восприимчивы к липолизу, чем адипоциты, полученные из висцеральных стволовых клеток ЖТ. Следовательно, функциональные различия между подкожной и висцеральной ЖТ могут возникать из-за различий в депо-специфических стволовых клетках [14].

В настоящее время основная часть исследований посвящена изучению подкожных и висцеральных СКЖТ из-за возможности легкого забора клеток (чаще всего это косметологические операции удаления жира) и лишь небольшое количество работ посвящено изучению стволовых клеток жировой ткани из периваскулярной, кардиальной и других областей. Поскольку жировая ткань может прилегать ко всем сосудам и органам, кроме центральной нервной системы, такие жировые депо анатомически контактируют с адвентициальной стороной артерий и органов, что может играть важную роль в ремоделировании сосудов. Впервые Lin G. с соавт. выделили стволовые клетки из периваскулярной ЖТ и показали, что они экспрессируют как CD34, так и актин гладкой мускулатуры [15]. В этом исследовании ученые определили более точную локализацию стволовых клеток в ЖТ человека с использованием иммунофлуоресценции различных маркеров стволовых клеток SSEA (стадий-специфический эмбриональный антиген) 1, STRO-1 (маркер МСК) и OCT-4 (октамер-связывающий фактор транскрипции)-4 [15]. Было показано, что распространенный маркер МСК STRO-1 экспрессируется исключительно в эндотелии капилляров и артериол, но не в эндотелии артерий. Эмбриональный маркер стволовых клеток SSEA1 локализуется в перичитарном месте в капиллярах и в некоторых гладкомышечных клетках артериол. Клетки, экспрессирующие маркеры эмбриональных стволовых клеток теломеразу и OCT4 (транскрипционный фактор, содержащий гомеобокс), встречались редко и наблюдались только в капиллярах. На основании этих данных авторы сделали вывод, что СКЖТ являются сосудистыми клетками-предшественниками (стволовыми) на различных стадиях дифференцировки [15]. В целом существование периваскулярных СКЖТ

было подтверждено, но их функции и свойства остаются неизвестными [16].

Кардиальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани, — еще один новый тип стволовых клеток, выделенных из жировой ткани, окружающей сердце. В соответствии с двумя различными жировыми депо МСК, полученные из жировой ткани, можно разделить на эпикардиальные и перикардиальные стволовые клетки. По сравнению с жировыми стволовыми клетками из других источников, эпикардиальные и перикардиальные клетки были склонны к дифференцировке в кардиомиоциты [17]. Более того, известно, что эпикардиальные СКЖТ обладают более высоким кардиомиогенным потенциалом, чем перикардиальные СКЖТ [18]. Wang X. с соавт. в экспериментальном исследовании показали, что эпикардиальные и перикардиальные стволовые клетки оказывают благотворное влияние на улучшение сердечной функции и ангиогенез в экспериментальной модели инфаркта миокарда, выполненной на мышах [19]. Также показано, что периваскулярные СКЖТ обеспечивают более мощную репаративную активность сердца, чем подкожные, так как они лучше дифференцировались в миогенной дифференцировке и васкулогенезе [20].

Таким образом, в настоящее время известно, что стволовые клетки из разных жировых депо имеют различную способность к пролиферации и дифференцировке. Кроме того, в зависимости от анатомического расположения жировой ткани различается дифференцированный потенциал стволовых клеток. Например, МСК, полученные из подкожных депо, больше склонны дифференцироваться в адипогенном направлении, клетки из эпикардиальной или перикардиальной ЖТ — в кардиомиоциты. Однако во многих исследованиях есть существенное ограничение: большая часть работ выполнена на экспериментальных животных, исследований, проведенных на клетках человека, особенно на жировых депо кардиальной локализации, единичное количество.

3. Влияние возраста донора на дифференцировку клеток жировой ткани

Существует ряд работ, изучающих влияние возраста на пролиферацию и дифференцировку СКЖТ, выполненных как на экспериментальных моделях животных, так и на человеке. Так, в работе Kawagishi пролиферативный, остеогенный и хондрогенный потенциалы не коррелировали с возрастом пациентов [21]. Напротив, в другом исследовании M. Zhu с соавт. сообщили о большей остеогенной способности СКЖТ у молодых пациентов (20–36 лет), чем у пациентов в возрасте от 37–46 лет, без существенной разницы в пролиферации. A Ciuffi S. с соавт. показали, что способность к пролиферации, экспрессии остеогенных генов (остеокальцин и щелочная фосфатаза) и остеогенного потенциала стволовых клеток в молодой группе (<30 лет) лучше,

чем в группе старше 35 лет [22]. Эти результаты подтвердили в другом исследовании, где показано, что скорость пролиферации, активность супероксиддисмутазы, экспрессия остеоопонтина, остеокальцина и костного морфогенного белка-2 (BMP-2) и потенциал дифференцировки СКЖТ значительно выше у молодых пациентов (старше 20 лет) по сравнению с группой более старшего возраста (>50 лет) [22]. Wu W. с соавт. провели сравнение мезенхимальных стволовых клеток в 3 различных возрастных группах (1 группа — младенцы до 1 года, 2 группа — пациенты в возрасте 15–45 лет и 3 группа — возраст от 51 до 71 года). В результате исследования было показано, что у младенцев до года более высокий уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), связанного с Runt транскрипционного фактора 2 и выше экспрессия фактора роста-2 (FGF2) [23]. В исследовании Mancini O.K. с соавт. стволовые клетки были получены из жировой ткани пациентов с атеросклерозом, перенесших плановую операцию аортокоронарного шунтирования. Авторы сравнили фенотип МСК у пациентов старше и младше 65 лет и выяснили, что стволовые клетки пожилых имели больший клеточный размер, двукратное увеличение обеих уровней H2AX (маркер появления двухцепочечных разрывов) [24]. В целом, резюмируя все исследования, можно сказать, что старение оказывает неблагоприятное влияние (снижается скорость пролиферации, дифференцировки клеток, активность) на свойства мезенхимальных СКЖТ.

4. Дифференцировочный потенциал СКЖТ

СКЖТ имеют мезодермальное происхождение, но на данный момент показано, что они могут дифференцироваться в клетки эктодермального, энтодермального и мезодермального происхождения [2]. Известно, что СКЖТ могут дифференцироваться в адипогенные, остеогенные, хондрогенные линии. Позже было доказано, что СКЖТ могут дифференцироваться в миогенные, ангиогенные, кардиомиогенные, теногенные и пародонтогенные линии мезодермального происхождения. Дифференцировка СКЖТ *in vitro* индуцируется селективной средой, содержащей специфичные для линии факторы индукции [2,3]. Ниже мы подробно рассмотрим дифференцировку в остеогенном направлении.

4.1. Остеогенная дифференцировка

Остеогенная дифференцировка МСК была первой дифференцировкой, идентифицированной Friedenstein и др. в конце 1960-х — начале 1970-х годов [25]. *In vitro* остеогенная дифференцировка происходит в среднем течение 1 месяца и приводит к образованию дифференцированных остеобластов. Дифференцировку остеобластов чаще всего оценивают по появлению активности щелочной фосфатазы и кальцификации матрикса, которую визуализируют

окрашиванием ализариновым красным (оценка наличия отложений кальция) и по Ван Коссу (оценка наличия минерализации) [26].

4.2. Сигнальные пути, участвующие в остеогенной дифференцировке

Механизмы включения СКЖТ в линию остеобластов до сих пор не ясны, исследования сигнальных путей предоставили много информации о влиянии сигнальных молекул на миграцию клеток, адгезию, пролиферацию, дифференцировку и, в итоге, на формирование кости. Считается, что в организме активация сигнальных путей в направлении остеогенной дифференцировки из мезенхимальных стволовых клеток происходит в ответ на факторы стресса: ожирение, воспаление и оксидативный стресс [26, 27]. Основные сигнальные пути, ответственные за остеогенез: BMP, Wnt, FGF (fibroblast growth factor, ростовой фактор фибробластов) [26-28].

Одним из основных путей активации остеогенеза является путь BMPs (костные морфогенетические белки, относятся к суперсемейству TGF- β). Эта группа белков включает 20 BMP и составляет почти одну треть суперсемейства TGF- β [28]. На основе гомологии и схожести функций BPS разделяют на 4 категории:

- 1) BMP 2,4
- 2) BMP 5,6,7,8a,8b
- 3) BMP 9,10
- 4) BMP 12,13,14

Белки BMP секретируются в активной форме и регулируются внеклеточными антагонистами, в остеогенезе участвуют в основном BMP 2, 4, 6, 9. У каждого из членов семейства имеется своя роль в организме. Например, BMP-2 являются маркером остеогенной дифференцировки как при нормальном остеогенезе, так и при кальцификации мягких тканей, и наиболее характерными для сердечно-сосудистой системы [27] и пролиферации стволовых клеток [29], а BMP-7 играет ключевую роль в дифференцировке провоспалительных моноцитов или макрофагов M1 в противовоспалительные макрофаги M2 [30].

BMP инициирует свой сигнальный каскад посредством связывания лиганда с гетеромерным комплексом серин/треонинкиназных рецепторов типа I и II (BMPRI-I и BMPRI-II) на клеточной поверхности [26]. После связывания BMPRI-II фосфорилирует BMPRI-I, который, в свою очередь, приводит к фосфорилированию C-терминального домена рецептор-активируемых белков Smad (Smad 2, 5 и 8) [31]. Эти фосфорилированные Smads образуют гетеродимерный комплекс со Smad4, перемещаются в ядро, где оказывают влияние на транскрипцию гена-мишени и способствуют остеогенной дифференцировке, запуская синтез факторов RUNX2 (Runx-связанный фактор транскрипции 2), остерикс (OSX-фактор транскрипции Sp7) и DLX5, ALP [31].

RUNX2 является первым описанным фактором транскрипции, специфичным для остеобластов, и ключевым в дифференцировке остеобластов. У мышей с нокаутом RUNX2 обнаруживается остановка дифференцировки остеобластов, что приводит к отсутствию пролиферации и дифференцировки остеобластов [32]. Для людей с гетерозиготной мутацией в гене RUNX2 характерна ключично-черепная дисплазия – это заболевание, при котором нарушается развитие костей черепа, а также может быть полное или частичное отсутствие ключиц [33].

Остерикс (OSX) принадлежит к подгруппе (Sp) Kruppel-like семейства транскрипционных факторов [34]. OSX – это белок, который инициирует развитие предшественников остеобластов в зрелые остеобласты и является мишенью BMP2. Предполагается, что в сигнальном пути RUNX2 стоит выше остерикса, поскольку исследования показали, что у мышей без RUNX2 остерикс не экспрессируется, тогда как у мышей с нулевым OSX экспрессируется RUNX2 [32,34].

DLX5 (белок, который у человека кодируется дистальным геном гомеобокса 5 или геном DLX5) экспрессируется на ранних стадиях остеогенеза и предполагается, что он играет центральную роль в его регуляции [34]. В исследовании N. Holleville и соавт. было показано [33], что DLX5 может играть важную роль в хондрогенезе и остеогенезе. DLX5 инициирует остеогенную дифференцировку, запуская экспрессию RUNX2, OSX, щелочной фосфатазы и других генов (рис. 1).

Второй сигнальный путь, по которому происходит активация пролиферации и дифференцировки остеобластов – это путь Wnt/ β -катенин. Семейство Wnt состоит из большого количества секреторируемых гликопептидов, которые участвуют в эмбриональном развитии и индукции тканей [34]. Считается, что большинство белков Wnt действуют как лиганды для комплексов рецепторов клеточной поверхности, состоящих из членов семейства frizzled (Fz) и липопротейнов низкой плотности (LDL)-рецептор-родственный белок 5/6 (LRP5/6). Wnts связывают рецепторный комплекс, состоящий из LRP5/6 и одного из десяти белков Fz и предотвращает фосфорилирование β -катенина с помощью GSK3 β (гликогенсинтаза киназа α -3 бета) и других киназ и его последующую деградацию. Следует отметить, что мутация остатков, которые могут быть фосфорилированы в аланин, создает стабильный β -катенин. Далее происходит накопление β -катенина и его перемещение в ядро, где он взаимодействует с белками семейства транскрипционных факторов TCF/LEF (фактор T-клеток/лимфоидный энхансер) и с CREB-связывающим белком (CBP), чтобы регулировать экспрессию генов остеогенеза. Таким образом, β -катенин необходим для пролиферации и дифференцировки остеобластов и поддерживает работу остеогенной транскрипционной программы (Рис. 2).

Рисунок 1. BMPs сигнальный путь активации остеогенеза стволовых клеток жировой ткани

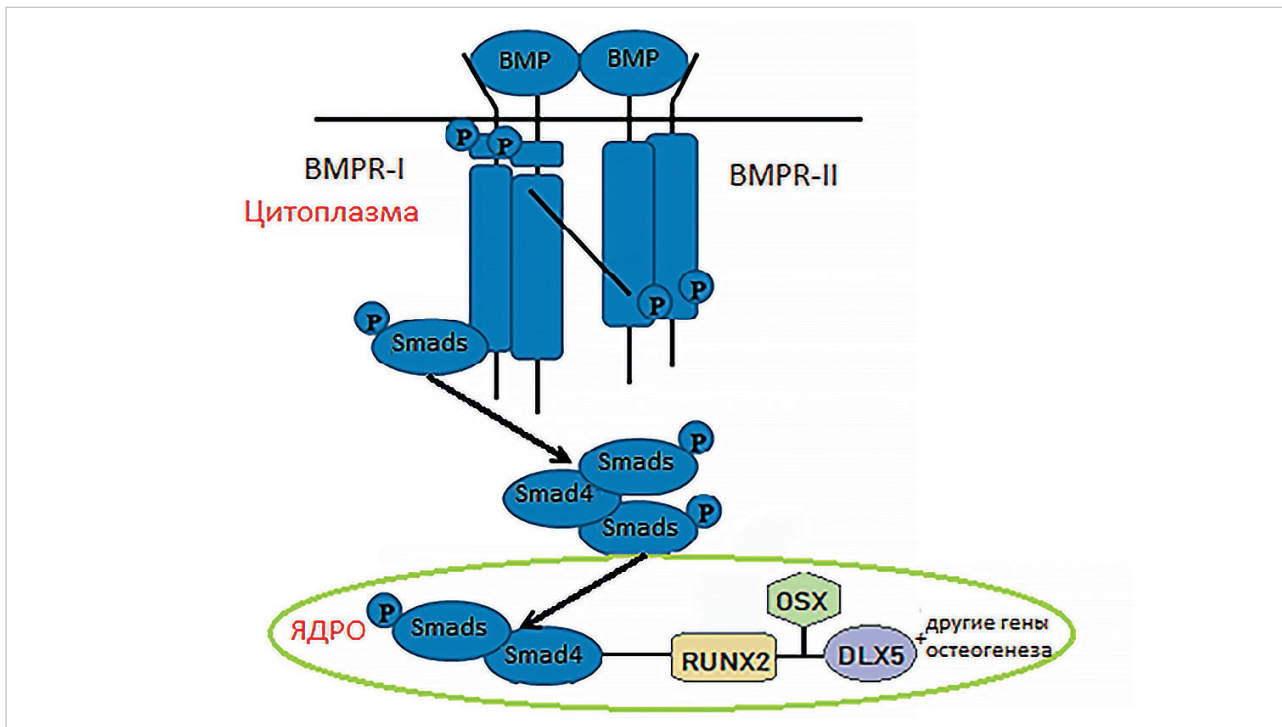
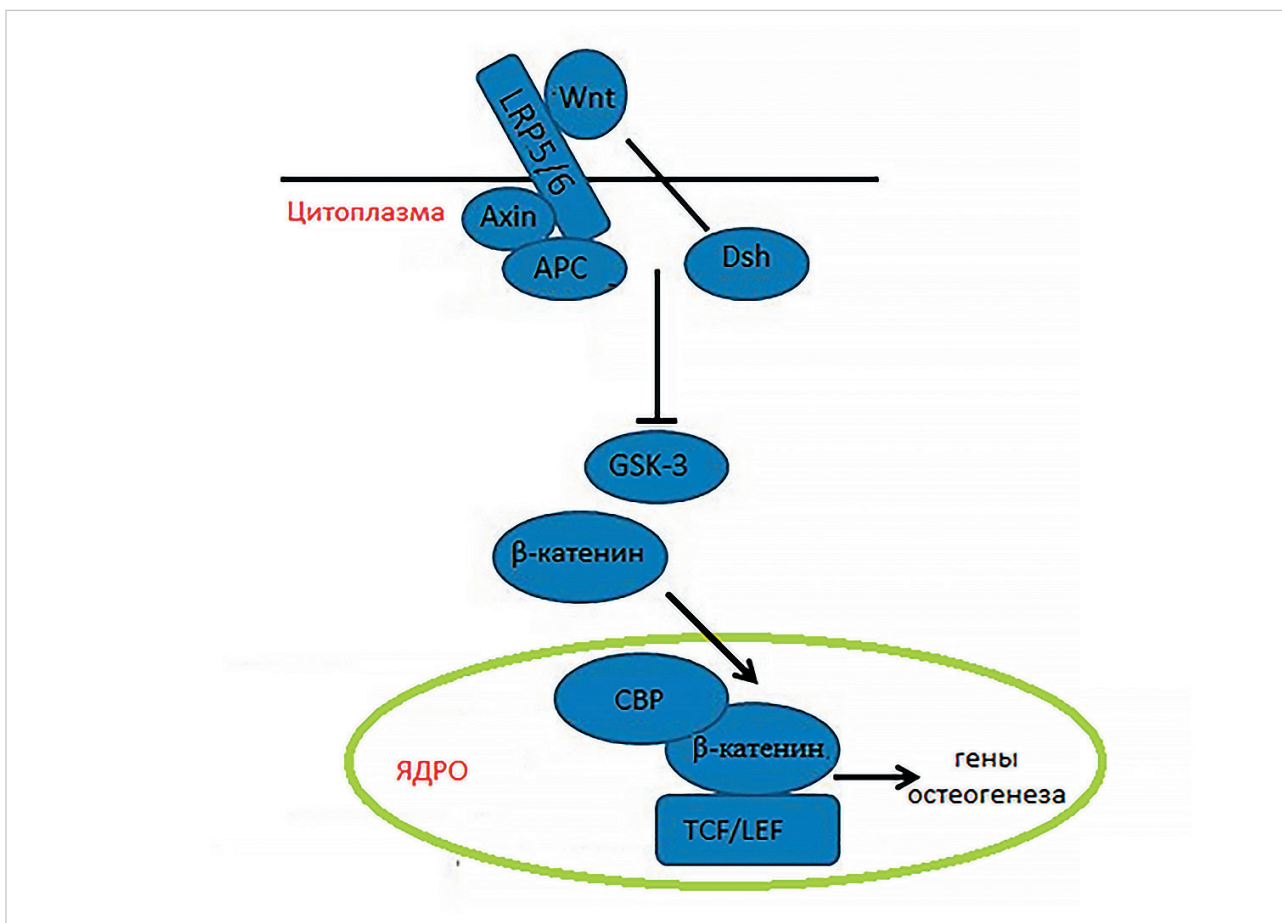


Рисунок 2. Wnt/ β -катениновый путь активации остеогенеза

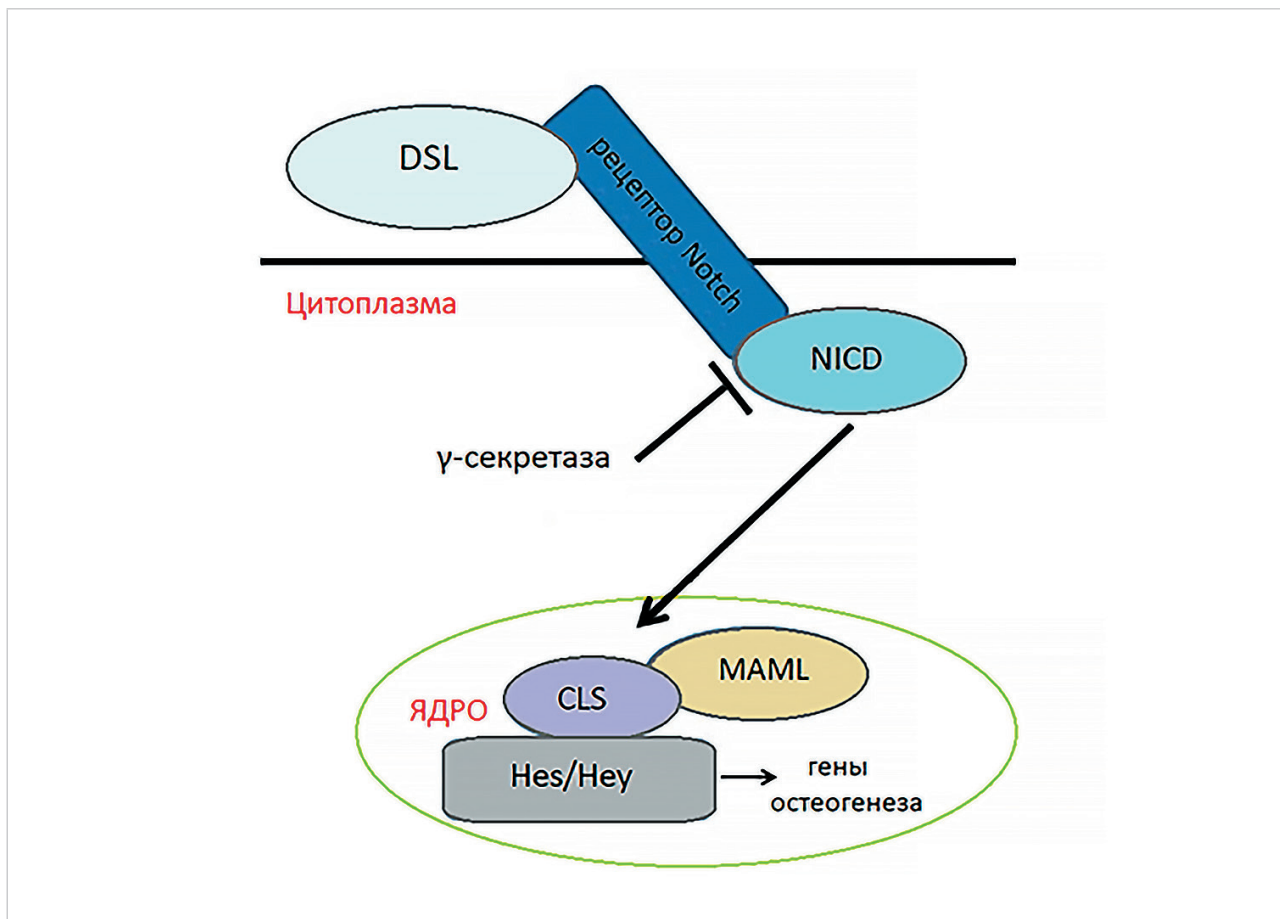


Повышенная продукция BMP2, 4 перицитами и эндотелиальными клетками стенки сосуда приводит к активации сигнальных путей Msx2-Wnt: TNF- β активирует BMP2 и Msx2 (протеиновый гомеобокс-гомолог мышечного сегмента, активатор транскрипции), которые вызывают экспрессию белков семейства Wnt-Wnt3a, Wnt7a и ALP (щелочная фосфатаза), снижают уровень ингибитора кальцификации Dkk1. В результате активации сигнального пути Wnt в адвентиции в ответ на продукцию BMP в меди сосуда происходит накопление β -катенина, активация ALP и остеогенная дифференцировка [34].

Еще один сигнальный путь Notch регулирует уровень проостеогенного сигнального пути BMP2 (Рис. 3). Повышение экспрессии Notch1 повышает чувствительность сосудистых гладкомышечных клеток к проостеогенному действию BMP2. Передача сигналов Notch играет критическую роль в развитии и регенерации стволовых клеток/клеток-предшественников [35]. Известно, что система Notch является эволюционно консервативным механизмом, который уравнивает пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток/клеток-предшественников [36]. Рецептор Notch представляет собой трансмембранный белок, который во время созревания может расщепляться фуриноподобной конвертазой (по S1) в транс-Гольджи с образованием нековалентно ассоциированного

гетеродимера на клеточной поверхности. Передача сигналов Notch инициируется, когда лиганд Delta/Serrate/LAG-2 (DSL) на клеточной поверхности, связывается с рецепторами Notch (Notch-1, -2, -3 и -4), экспрессируемыми на противоположной клеточной поверхности. Эндоцитоз комплекса Notch-лиганд клетками, экспрессирующими лиганд, приводит к опосредованному металлопротеазой ADAM (семейство трансмембранных и секретируемых белков длиной около 750 аминокислот) расщеплению и удалению внеклеточного фрагмента гетеродимера. Связанный с мембраной фрагмент затем расщепляется комплексом γ -секретазы с высвобождением внутриклеточного домена Notch (NICD). Он транспортируется в ядро и собирается в комплекс активации транскрипции, ССААТ-связывающий белок (CSL, CBF-1) [36]. Эта новая сборка действует как репрессор транскрипции без существования NICD, который рекрутирует корепрессорный комплекс и ингибирует транскрипцию генов-мишеней, содержащих сайты связывания ССААТ [37]. Как последовательность связывания, NICD замещает корепрессорный комплекс CSL и рекрутирует ядерные коактиваторы, такие как mastermind-like 1 (MAML1) и гистоновые ацетилазы (56), превращая CSL в активатор транскрипции. Активация Notch посредством взаимодействия CSL-NICD может, в свою очередь,

Рисунок 3. Сигнальный путь Notch активации остеогенеза



активировать транскрипцию генов-мишеней, включая *Hes*, *Hey*. Эти 2 класса родственных белков считаются основными транскрипционными мишенями активации Notch [37, 38].

На данный момент в литературе очень много противоречивых данных о роли Notch-пути в остеогенезе. Так в работе Liu P. и соавт., выполненной на мышиных преosteобластах, было показано, что Notch подавляет созревание остеобластов путем связывания NICD или генов-мишеней Notch, *Hes* и *Hey* с RUNX2 [39]. Недавние работы с использованием клеточных моделей показали, что Notch способствует остеогенной дифференцировке [40]. На клеточных культурах было показано, что активация сигнального пути Notch может как активировать [40], так и ингибировать дифференцировку и минерализацию остеобластов [41]. Таким образом, четких данных о роли сигнального пути Notch в процессе дифференцировки на сегодняшний день нет.

4.3. Факторы, влияющие на остеогенную дифференцировку стволовых клеток жировой ткани

Многочисленные исследования показали важность фактора роста эндотелия сосудов на развитие остеогенеза [42]. VEGF является одним из наиболее важных медиаторов ангиогенеза, кроме того, он может способствовать остеогенезу. В работе Zhang с соавт. было показано, что существует сильная связь VEGF и BMP. BMP вызывает внутриклеточные сигналы, вызывающие дифференцировку клеток-предшественников в остеобласты [43]. Добавление VEGF и BMP6 в остеогенную среду *in vitro* приводило к увеличению экспрессии щелочной фосфатазы и генов, связанных с остеогенезом, – *OSX*, *DLX5* (дистальный гомеобокс 5), а также клеток минерализации [42]. Подобный эффект наблюдался при добавлении BMP 2, 4 и 9 к VEGF [43].

Витамин 1,25(OH)₂D₃ – еще один компонент, который в экспериментальных работах добавляют в остеобластную среду. Так, в исследовании было показано, что активная форма витамина D₃ способствует остеогенной дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток и ускоряет экспрессию маркерных генов остеобластов [42]. В работе другой исследовательской группы Kveiborg с соавт. показали, что 1,25(OH)₂D₃ способен компенсировать в стареющих остеобластах *in vitro* снижение экспрессии генов, которое обычно требуется для функциональности остеобластов [44]. Кроме того, 1,25(OH)₂D₃ является важным регулятором RUNX2, с которым он сотрудничает в индукции экспрессии остеокальцина, то есть ключевого белка, регулирующего минерализацию костного матрикса [45].

Еще один фактор, оказывающий влияние на дифференцировку стволовых клеток, полученных из жировой ткани – это гипоксия. Было замечено, что культура СКЖТ в условиях с низким уровнем

кислорода (1-2%) увеличивает жизнеспособность и способность клеток к пролиферации. Этот эффект можно объяснить тем, что физиологическое давление кислорода в жировой ткани обычно <3%, таким образом, СКЖТ располагаются в анатомических участках, которые относительно дефицитны по уровню кислорода. Низкое напряжение кислорода является важным компонентом микроокружения стволовых клеток (ниша стволовых клеток) и обеспечивает сигналы, способствующие поддержанию функции стволовых клеток [46]. Несмотря на низкую концентрацию кислорода в микроокружении стволовых клеток, стволовые клетки в экспериментальных условиях обычно культивируют в нормоксических условиях, соответствующих атмосферному кислороду (около 21%). Культивирование СКЖТ в более физиологически релевантных условиях низкого давления кислорода может однозначно улучшить их экспансию, дифференцировку, адгезию, секрецию фактора роста и регенеративный потенциал. В нескольких недавних исследованиях изучалось влияние пониженного давления кислорода на человеческие СКЖТ с удивительно контрастирующими результатами [46,47]. Низкие уровни кислорода (2%) снижают остеогенную и адипогенную дифференцировку СКЖТ, тогда как умеренная гипоксия (5%), как сообщается, снижает скорость пролиферации, но увеличивает хондрогенный потенциал СКЖТ [47]. Благоприятное влияние гипоксической культуры на пролиферацию и потенциал дифференцировки *in vitro* и *in vivo* человеческих МСК было отмечено несколькими группами. Hung S.P. с соавт. продемонстрировали, что СКЖТ, культивируемые в условиях гипоксии с 1% O₂, имеют повышенную пролиферацию с повышенной экспрессией транскрипционных факторов NANOG (транскрипционный фактор, участвующий в самообновлении недифференцированных эмбриональных стволовых клеток), SALL4 (Sal-подобный белок 4, известен как ключевой фактор роста эмбриональных стволовых клеток) [48]. Дифференцировка МСК в условиях гипоксии благоприятствовала остеогенезу, тогда как адипогенез подавлялся. Тамата К. с соавт. обнаружили, что гипоксические условия способствуют самообновлению СКЖТ за счет сохранения образования колоний у ранних предшественников при сохранении недифференцированных фенотипов. Гипоксические состояния обратимо уменьшали остеогенную и адипогенную дифференцировку и повышали секрецию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста гепатоцитов (HGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF) зависимым от гипоксии фактором (HIF)[49].

Заключение

МСК составляют от 0,001 до 0,01% от всех клеток костного мозга, что требует очень длительной культивации полученного материала для

получения достаточного количества клеток. При этом СКЖТ очень похожи на СККМ, но насыщенность жировой ткани стволовыми клетками в 1000 раз превышает таковую в костном мозге. Кроме того, относительная простота и низкая травматичность получения жировой ткани и возможность выделения из нее достаточного количества стволовых клеток с последующей их дифференцировкой в различные ткани делает эти клетки весьма привлекательным объектом для изучения как с фундаментальной, так с клинической точки зрения.

Финансирование

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 (период выполнения 2022-2026 гг.) «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

Financing

The work was carried out within the framework of the fundamental topic of the Research Institute of the KPSS No. 0419-2022-0002 (duration period 2022-2026) "Development of innovative models for managing the risk of developing diseases of the circulatory system, taking into account comorbidity based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms and organizational technologies medical care in the conditions of the industrial region of Siberia".

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Katz AJ, Benbaim P, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies *Tissue Eng.* 2001;7:211-228. doi: 10.3389/fcell.2020.00561.
2. Robert AW, Marcon BH, Dallagiovanna B, Shiginov P. Adipogenesis, Osteogenesis, and Chondrogenesis of Human Mesenchymal Stem/Stromal Cells: A Comparative Transcriptome Approach. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:561. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.02.006.
3. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the international So. *Cytother.* 2013;15:641-648. doi: 10.1080/2000656X.2020.1772799.
4. Bucan A, Dhumale P, Jurgensen MG, Dalaei F, Wiinbolt A, Hansen CR, et al. Comparison between stromal vascular fraction and adipose derived stem cells in a mouse lymphedema model. *J Plast Surg Hand Surg.* 2020;54(5):302-311. doi: 10.1080/2000656X.2020.1772799.
5. Krawczyński A, Klimczak A. Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Contribution to Angiogenic Processes in Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2425. doi: 10.3390/ijms23052425.
6. Mitchell JB, McIntosh K, Zvonice S, Garrett S, Floyd ZE, Kloster A, et al. Immunophenotype of Human Adipose-Derived Cells: Temporal Changes in Stromal-Associated and Stem Cell-Associated Markers *Stem. Cells.* 2006;24(2):376-385. doi: 10.1634/stemcells.2005-0234.
7. Gütherström C, Walther-Jallow L. Stem Cell Therapy as a Treatment for Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18:337-343. doi: 10.1007/s11914-020-00594-3.
8. Mohamed-Ahmed S, Fristad I, Lie SA, Suliman S, Mustafa K, Vindenes H, et al. Adipose-derived and bone marrow mesenchymal stem cells: a donor-matched comparison. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):168. doi: 10.1186/s13287-018-0914-1.
9. Dubey NK, Mishra VK, Dubey R, Deng YH, Tsai FC, Deng WP. Revisiting the Advances in Isolation, Characterization and Secretome of Adipose-Derived Stromal/Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2200. doi: 10.3390/ijms19082200.
10. Dykstra JA, Facile T, Patrick RJ, Francis KR, Milanovich S, Weimer JM, et al. Concise Review: Fat and Furious: Harnessing the Full Potential of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(4):1096-1108. doi: 10.1002/sctm.16-0337.
11. Silva KR, Baptista LS. Adipose-derived stromal/stem cells from different adipose depots in obesity development. *World J Stem Cells.* 2019;11(3):147-166. doi: 10.4252/wjsc.v11i3.147.
12. Tang Y, Pan ZY, Zou Y, He Y, Yang PY, Tang QQ, et al. A comparative assessment of adipose-derived stem cells from subcutaneous and visceral fat as a potential cell source for knee osteoarthritis treatment. *J Cell Mol Med.* 2017;21(9):2153-2162. doi: 10.1111/jcmm.13138.
13. Baglioni S, Cantini G, Poli G, Francalanci M, Squecco R, Di Franco A, et al. Functional differences in visceral and subcutaneous fat pads originate from differences in the adipose stem cell. *PLoS One.* 2012;7:e36569. doi: 10.1371/journal.pone.0036569.

14. Schipper BM. Regional Anatomic and Age Effects on Cell Function of Human Adipose-Derived Stem Cells. *Ann Plast Surg.* 2008;60(5):538-544. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181723bbe.
15. Lin G, Garcia M, Ning H, Banie L, Guo YL, Lue TF, et al. Defining stem and progenitor cells within adipose tissue. *Stem Cells Dev.* 2008;17:1053-1063. doi: 10.1089/scd.2008.0117.
16. Hardy WR, Moldovan NI, Moldovan L, Livak KJ, Datta K, Goswami C, et al. Transcriptional Networks in Single Perivascular Cells Sorted from Human Adipose Tissue Reveal a Hierarchy of Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells.* 2017;35:1273-1289. doi: 10.1002/stem.2599.
17. Nagata H, Ii M, Kobayashi E, Hosbiga M, Guo YL, Lue TF, et al. Cardiac Adipose-Derived Stem Cells Exhibit High Differentiation Potential to Cardiovascular Cells in C57BL/6 Mice. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5:141-151. doi: 10.5966/sctm.2015-0083.
18. Wystrychowski W, Patlolla B, Zhuge Y, Neofytou E, Robbins RC, Beygui RE, et al. Multipotency and cardiomyogenic potential of human adipose-derived stem cells from epicardium, pericardium, and omentum. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:84. doi: 10.1186/s13287-016-0343-y.
19. Wang X, Zhang H, Nie L, Xu L, Chen M, Ding Z. Myogenic differentiation and reparative activity of stromal cells derived from pericardial adipose in comparison to subcutaneous origin. *Stem Cell Res Ther.* 2014;5:92. doi: 10.1186/srct481.
20. Ni H, Zhao Y, Ji Y, Shen J, Xiang M, Xie Y. Adipose-derived stem cells contribute to cardiovascular remodeling. *Aging.* 2019;11(23):11756-11769. doi: 10.18632/aging.102491.
21. Kawagishi-Hotta M, Hasegawa S, Igarashi T, Yamada T, Takahashi M, Numata S, et al. Enhancement of individual differences in proliferation and differentiation potentials of aged human adipose-derived stem cells. *Regen Ther.* 2017;6:29-40. doi: 10.1016/j.reth.2016.12.004.
22. Ciuffi S, Zonefrat R, Brandi ML. Adipose stem cells for bone tissue repair. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(2):217-226. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.217.
23. Wu W, Niklason L, Steinbacher DM. The effect of age on human adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(1):27-37. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182729cfc.
24. Mancini OK, Shum-Tim D, Stochaj U, Correa JA, Colmegna I. Age, atherosclerosis and type 2 diabetes reduce human mesenchymal stromal cell-mediated T-cell suppression. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6(1):140. doi: 10.1186/s13287-015-0127-9.
25. Hanna H, Mir LM, Andre FM. In vitro osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells generates cell layers with distinct properties. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):203. doi: 10.1186/s13287-018-0942-x.
26. Grottkau BE, Lin Y. Osteogenesis of Adipose-Derived. *Stem Cells Bone Res.* 2013;1(2):133-145. doi: 10.4248/BR201302003.
27. Zhou N, Li Qi, Lin X, Hu N, Datta K, Goswami C, et al. BMP2 induces chondrogenic differentiation, osteogenic differentiation and endochondral ossification in stem cells. *Cell Tissue Res.* 2016;366(1):101-111. doi: 10.1007/s00441-016-2403-0.
28. Rogers MB, Shab TA, Shaikh NN. Turning Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP2) on and off in Mesenchymal Cells. *J Cell Biochem.* 2015;116(10):2127-2138. doi: 10.1002/jcb.25164.
29. Liu L, Wang Y, Yan R, Liang L. BMP-7 inhibits renal fibrosis in diabetic nephropathy via miR-21 downregulation. *Life Sci.* 2019;238:116957. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116957.
30. Narasimbulu GA, Singla DK. The Role of Bone Morphogenetic Protein 7 (BMP-7) in Inflammation in Heart Diseases. *Cells.* 2020;9(2):280. doi: 10.3390/cells9020280.
31. Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature.* 1997;390:465-471. doi: 10.1038/37284.
32. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Bebringer RR, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell.* 2002;108(1):17-29. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00622-5.
33. Holleville N, Mateos S, Bontoux M, Bollerot K, Monsoro-Burq AH. Dlx5 drives Runx2 expression and osteogenic differentiation in developing cranial suture mesenchyme. *Dev Biol.* 2007;304(2):860-874. doi: 10.1016/j.ydbio.2007.01.003.
34. Hagb MF, Noruzinia M, Mortazavi Y, Soleimani M, Kaviani S, Abroun S, et al. Different Methylation Patterns of RUNX2, OSX, DLX5 and BSP in Osteoblastic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Spring.* 2015;17(1):71-82. doi: 10.22074/cellj.2015.513.
35. Clara JA, Monge C, Yang Y, Takebe N. Targeting signalling pathways and the immune microenvironment of cancer stem cells – a clinical update. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17:204-232. doi: 10.1038/s41571-019-0293-2.
36. Chillakuri CR, Sheppard D, Lea SM, Handford PA. Notch receptor-ligand binding and activation: insights from molecular studies. *Semin Cell Dev Biol.* 2012;23:421-428. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.01.009.
37. Sprinzak D, Blacklow SC. Biophysics of Notch Signaling. *Annu Rev Biophys.* 2021;50:157-189. doi: 10.1146/annurev-biophys-101920-082204.
38. Matsuno K. Notch signaling. *Dev Growth Differ.* 2020;62(1):3. doi: 10.1111/dgd.12642.
39. Liu P, Ping Y, Ma M, Zhang D, Liu C, Zaidi S, et al. Anabolic actions of Notch on mature bone. *Proc Natl Acad Sci.* 2016;113(15):2152-2161. doi: 10.1073/pnas.1603399113.
40. Liao J, Wei Q, Zou Y, Fan J, Song D, Cui J, et al. Notch Signaling Augments BMP9-Induced Bone Formation by Promoting the Osteogenesis-Angiogenesis Coupling Process in Mesenchymal Stem Cells (MSCs). *Cell Physiol Biochem.* 2017;41(5):1905-1923. doi: 10.1159/000471945.

41. Cui J, Zhang W, Huang E, Wang J, Liao J, Li R, et al. BMP9-induced osteoblastic differentiation requires functional Notch signaling in mesenchymal stem cells. *Lab Invest.* 2019; 99(1):58-71. doi: 10.1038/s41374-018-0087-7.
42. Tauer JT, Robinson ME, Rauch F. Osteogenesis imperfecta: new perspectives from clinical and translational research. *JBMR Plus.* 2019;3(8):e10174. doi: 10.1002/jbm4.10174.
43. Zhang Y, Cheng N, Miron R, Shi B, Cheng XT. Delivery of PDGF-B and BMP-7 by mesoporous bioglass/silk fibrin scaffolds for the repair of osteoporotic defects. *Biomaterials.* 2012;33(28):6698-6708. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.06.021.
44. Kveiborg M, Rattan SIS, Clark BFC, Eriksen EF, Kassem M. Treatment with 1,25-dihydroxyvitamin D3 reduces impairment of human osteoblast functions during cellular aging in culture. *J Cell Physiol.* 2001;186(2):298-306. doi: 10.1002/1097-4652(200002)186:2<298::aid-jcp1030>3.0.co;2-b.
45. Posa F, Benedetto AD, Colaianni G, Cavalcanti-Adam EA, Porro C, Trotta T, et al. Vitamin D Effects on Osteoblastic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells from Dental Tissues. *Stem Cells Int.* 2016;9150819. doi: 10.1155/2016/9150819.
46. Mohyeldin A, Garzon-Muvdi T, Quinones-Hinojosa A. Oxygen in stem cell biology: a critical component of the stem cell niche. *Cell.* 2010;7:150-161. doi: 10.1016/j.stem.2010.07.007.
47. Lee JH, Kemp DM. Human adipose-derived stem cells display myogenic potential and perturbed function in hypoxic conditions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;341:882-888. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.01.038.
48. Hung SP, Ho JH, Shib YR, Lo T, Lee OK. Hypoxia promotes proliferation and osteogenic differentiation potentials of human mesenchymal stem cells. *J Orthop. Res.* 2012;30:260-266. doi: 10.1002/jor.21517.
49. Tamama K, Kawasaki H, Kerpedjieva SS, Guan J. Differential roles of hypoxia inducible factor subunits in multipotential stromal cells under hypoxic condition. *J Cell Biochem.* 2011;112:804-817. doi: 10.1002/jcb.22961

Эндоваскулярное лечение пациентов с сочетанием церебральных аневризм и стенозов прецеребральных артерий

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0002

© В.В. Бобинов, Л.В. Рожченко, А.Е. Петров, Н.К. Самочерных, К.А. Самочерных

«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; г. Санкт-Петербург

Для цитирования: Василий Витальевич Бобинов – ORCID 0000-0003-0956-6994, Лариса Витальевна Рожченко – ORCID 0000-0002-0974-460X; Андрей Евгеньевич Петров – ORCID 0000-0002-3112-6584; Никита Константинович Самочерных – ORCID 0000-0002-6138-3055; Константин Александрович Самочерных – ORCID 0000-0003-0350-0249. Эндоваскулярное лечение пациентов с сочетанием церебральных аневризм и стенозов прецеребральных артерий. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;2(51):18-22. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0002.

Абстракт

Введение. Сочетание стеноза сонных артерий и внутричерепных аневризм встречается с частотой до 6,5%. Определение оптимального подхода к лечению данной группы пациентов включает минимизацию рисков как ишемического инсульта, так и разрыва аневризмы.

Цель исследования. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с сочетанием церебральных аневризм и стенозов прецеребральных артерий.

Материал и методы. Был проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с церебральными аневризмами, сочетавшимися со стенозом сонной артерии, которым проводилось оперативное лечение в нашем учреждении в период с 2019 по 2020 год. Был проведен сравнительный анализ по основным показателям: пол, субарахноидальное кровоизлияние и транзиторная ишемическая атака в анамнезе, односторонний или двусторонний стеноз сонных артерий, количество аневризм, ипсилатеральное или контрлатеральное расположение аневризмы, степень стенозирования артерии, стабильность атеросклеротической бляшки, интра- и послеоперационные осложнения.

Результаты. В исследовании участвовали 16 пациентов. Ангиопластика со стентированием сонной артерии выполнялась первым этапом у 3 пациентов, окклюзия или эмболизация аневризмы – у 9 пациентов, одномоментное лечение проведено 4 пациентам. Наиболее частой локализацией аневризмы был офтальмический сегмент внутренней сонной артерии. Множественное аневризматическое поражение сосудов головного мозга было выявлено у 8 пациентов. Первоначальная ангиопластика сонной артерии ни у одного пациента в исследовании в последующем не ассоциировалась с разрывом аневризмы.

Заключение. Сочетанный стеноз сонных артерий и внутричерепных аневризм встречаются относительно нередко. Ангиопластика сонных артерий как первый этап лечения, по нашему мнению, не увеличивает риска разрыва аневризмы в краткосрочной перспективе. Одномоментная окклюзия аневризмы и ангиопластика со стентированием сонной артерии являются методом выбора при наличии технической возможности.

Ключевые слова: церебральная аневризма, стеноз сонной артерии, стентирование, окклюзия спиралями, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние.

Endovascular treatment of patients with cerebral aneurysms associated with carotid stenosis

V.V. Bobinov, L.V. Rozhchenko, A.E. Petrov, N.K. Samochernykh, K.A. Samochernykh

"Russian Research Neurosurgical Institute named after V.I. prof. A.L. Polenov" National Medical Research Center named after N.N. V. A. Almazov Ministry of Health of the Russian Federation; Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. The combination of carotid artery stenosis and intracranial aneurysms occurs with a frequency of up to 6.5%. Determination of the optimal approach to treatment of this group of patients includes minimization of risks of both ischemic stroke and aneurysm rupture.

Objective of the study. To analyze the results of surgical treatment of patients with a combination of cerebral aneurysms and stenoses of the precerebral arteries.

Material and methods. A retrospective analysis of the results of treatment of patients with cerebral aneurysms combined with carotid artery stenosis who underwent surgical treatment in our institution during the period from 2019 to 2020 was performed. A comparative analysis was performed according to the main parameters: gender, history of subarachnoid hemorrhage and transient ischemic attack, unilateral or bilateral carotid artery stenosis, number of aneurysms, ipsilateral or contralateral location of aneurysm, degree of artery stenosis, stability of atherosclerotic plaque, intra- and postoperative complications.

Results. Sixteen patients were included in the study. Angioplasty with carotid stenting was the first stage in 3 patients, occlusion or embolization of aneurysm in 9 patients, one-stage treatment was performed in 4 patients. The most frequent aneurysm localization was the ophthalmic segment of the internal carotid artery. Multiple aneurysmal lesions of cerebral vessels were detected in 8 patients. Initial carotid angioplasty was not associated with aneurysm rupture in any patient in the study subsequently.

Conclusion. Combined carotid artery stenosis and intracranial aneurysms are relatively uncommon. Carotid angioplasty as the first stage of treatment does not increase the risk of aneurysm rupture in the short term, in our opinion. One-stage aneurysm occlusion and angioplasty with carotid stenting are the methods of choice if technically possible.

Keywords: Cerebral aneurysm, carotid stenosis, stenting, spiral occlusion, ischemic stroke, subarachnoid hemorrhage.

Введение

Цереброваскулярные болезни являются одной из основных причин инвалидизации и смертности, уступая в этом лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) цереброваскулярными болезнями называется отдельный блок с кодами I60-I69, в который входят церебральные аневризмы, артериовенозные и артериосинусные фистулы и соустья, а также заболевания, приводящие к стенозированию церебральных и прецеребральных артерий. Осложненное течение этой группы заболеваний может привести к внутримозговому кровоизлиянию или ишемическому инсульту. В ряде случаев эта патология носит сочетанный характер. Так, наиболее часто встречаются сочетания церебральных аневризм со стенозами прецеребральных артерий атеросклеротического генеза. Такие больные требуют более тщательного и адекватного планирования стратегии лечения.

Сочетание с внутримозговой аневризмой, согласно данным Н.У. Zhao и соавт., встречается в 6,5% случаев от общего числа пациентов со стенозами брахиоцефальных артерий [1]. В последние десятилетия, в том числе благодаря активному внедрению инструментальных диагностических методик (ультразвуковая доплерография, спиральная компьютерная томографическая и магнитно-резонансная ангиография), отмечен значительный прогресс в раннем выявлении этих заболеваний, до возникновения сосудистой катастрофы жизнеугрожающего характера [2].

Существуют различные варианты лечения каждого из этих заболеваний по отдельности: каротидная эндартерэктомия, баллонная ангиопластика со стентированием при стенозах внутренней сонной артерии; микрохирургическое клипирование, внутрисосудистая окклюзия церебральных аневризм [3]. При этом нет единого представления о формировании стратегии лечения пациентов при сочетании этих видов цереброваскулярной патологии [4]. Ряд авторов предлагают выполнять

эти операции последовательно, начиная как с аневризмы, так и с коррекции стеноза [5], иные же предлагают выполнять оба вмешательства одновременно (симультанно) [6, 7].

Таким образом, выбор оптимальной стратегии ведения пациентов с сочетанной цереброваскулярной патологией вызывает определенные трудности, принимая во внимание риск разрыва аневризмы при изменении церебральной гемодинамики после восстановления просвета артерии, с одной стороны, и риск ишемического инсульта – с другой.

По мнению А. Siddiqui и соавт., реваскуляризация бассейна внутренней сонной артерии вызывает гемодинамические изменения, которые могут привести к разрыву аневризмы в результате усиления ударной волны тока крови [8]. И наоборот, риск ишемии головного мозга возрастает во время и после лечения церебральной аневризмы без коррекции стеноза крупных сосудов. Этот риск в основном обусловлен снижением перфузионного давления во время анестезии [9, 10]. Первоначальное эндоваскулярное лечение аневризмы у пациентов с ипсилатеральным стенозом сонной артерии сопряжено с рисками развития церебральной ишемии, основным из которых является механическое воздействие катетером на атеросклеротическую бляшку в сонной артерии с рисками ее повреждения, а также с еще большим сужением катетером просвета артерии со снижением церебральной перфузии [11].

Целью нашей работы явился анализ собственных результатов хирургического лечения пациентов с сочетанием церебральных аневризм и стенозов сонных артерий, попытка выработки оптимальной тактики лечения данной группы пациентов.

Материалы и методы

Работа основана на анализе результатов хирургического лечения пациентов с сочетанием стеноза внутренней сонной артерии и внутричерепной аневризмы, проведенного на базе нейрохирургического отделения №3 РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ с 1 января 2019 по 31 декабря 2020 г.

В исследование были включены 16 пациентов. Средний возраст составил 60 лет (диапазон 44-71), мужчин было 4 (25%), женщин – 12 (75%). Все пациенты госпитализировались в стационар в плановом порядке.

Всем пациентам при поступлении проводили общеклиническое обследование и неврологический осмотр. Особое внимание уделялось наличию сосудистых событий (ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки, внутричерепного кровоизлияния) в анамнезе. Перед оперативным вмешательством всем пациентам проводилась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) брахиоцефальных артерий и спиральная компьютерная

томографическая ангиография (СКТ-АГ) или селективная церебральная ангиография (ЦАГ). Степень стеноза оценивалась по классификациям NASCET (1991) и ECST, кроме того учитывался фактор стабильности атеросклеротической бляшки.

Показаниями к оперативному вмешательству со стороны брахиоцефальных артерий были: стенозирование просвета артерии более 70% по NASCET либо менее 70% при наличии признаков нестабильности атеросклеротической бляшки или наличии ишемического эпизода в анамнезе.

У 7 (43,8%) пациентов из 16 в анамнезе было перенесенное субарахноидальное кровоизлияние (САК), при этом у одного из этих больных также был эпизод ТИА в ипсилатеральном бассейне ВСА. У 6 (37,6%) из 16 пациентов стенозы сонных артерий носили двусторонний характер. У 7 (43,8%) пациентов отмечен множественный характер церебральных аневризм.

На выбор тактики хирургического вмешательства влияло наличие сосудистого события в анамнезе (кровоизлияние из аневризмы, транзиторная ишемическая атака, нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу), степень стенозирования внутренней сонной артерии и нестабильность атеросклеротической бляшки.

Перед выпиской из стационара оценивали функциональные исходы после хирургического лечения по шкале исходов Глазго.

Результаты

Были проанализированы особенности клинической картины, данные инструментального обследования и результаты хирургического лечения 16 пациентов с сочетанием церебральных аневризм и стенозов сонных артерий на экстракраниальном уровне, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении №3 РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с 1 января 2019 по 31 декабря 2020 г.

В 9 из 16 случаев первым этапом выполнялось выключение из кровотока церебральной аневризмы, в 3 случаях первым этапом было восстановление просвета внутренней сонной артерии (каротидное стентирование) и в 4 случаях проводилось симультанное оперативное вмешательство. При планировании имплантации стента всем больным проводилась обязательная предоперационная подготовка, заключающаяся в назначении за 5 дней до планируемой операции двойной дезагрегантной терапии (Клопидогрель 75 мг в сутки и ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки) или за 1 сутки до операции (Тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки и 100 мг ацетилсалициловой кислоты 1 раз в сутки) под контролем агрегатометрии для оценки функциональной активности тромбоцитов.

Из 9 наблюдений, в которых первым этапом выполнялось выключение аневризмы из кровотока (5 из этих 9 аневризм проявили себя внутричерепным кровоизлиянием), в 7 случаях выполнена

внутрисосудистая окклюзия аневризм спиральями, в 2 — их микрохирургическое клипирование. В 6 из 9 наблюдений аневризма по отношению к стенозу ВСА располагалась контрлатерально, в 3 — ипсилатерально. При последовательной тактике интервал между операциями был от 7 дней до 13 месяцев при первичной окклюзии аневризм. Во всех 3 наблюдениях, в которых первым этапом выполнялась ангиопластика и стентирование сонной артерии, аневризм располагались ипсилатерально и не проявляли себя внутричерепным кровоизлиянием. Во всех этих наблюдениях эндоваскулярная операция на аневризме (эмболизация спиральями) проводилась в сроки от 1 до 7 дней после первоначального восстановления просвета ВСА. Из 4 случаев симультанного лечения все аневризм располагались ипсилатерально, при этом одна аневризма была с внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе. Всем больным проводилось каротидное стентирование с ангиопластикой и после восстановления просвета ВСА осуществлялось перепозиционирование направляющего катетера субкраниально и выполнялась окклюзия аневризм спиральями.

Стоит отметить, что ни одно оперативное вмешательство в нашей серии не привело к развитию интраоперационных и послеоперационных осложнений. Ни одна аневризма, оперированная вторым этапом, не разорвалась после стентирования и ангиопластики сонной артерии. Все 16 пациентов выписаны на амбулаторное лечение без нарастания очагового неврологического дефицита.

Обсуждение результатов

Сложность определения тактики лечения пациентов с сочетанием церебральных аневризм и каротидных стенозов обусловлена конкуренцией взаимно противоположных патогенетических механизмов, определяющих вероятность развития ишемического инсульта, с одной стороны, и риски разрыва аневризм — с другой [12]. По мнению ряда авторов, лечение стеноза сонной артерии может вызвать изменения внутричерепной гемодинамики, которые теоретически могут увеличить риск разрыва аневризм [9, 13]. В наших 3 наблюдениях разрыва аневризм после каротидного стентирования не произошло, что может быть объяснено небольшими сроками (от 1 до 7 дней) между оперативными вмешательствами, отсутствием ранее перенесенного кровоизлияния из аневризм, а также малым размером выборки.

Восстановление просвета внутренней сонной артерии в качестве первого этапа оперативного вмешательства при сочетании каротидного стеноза с ипсилатерально расположенной интракраниальной аневризмой становится неизбежным, если единственно возможным вариантом лечения аневризм является эндоваскулярный подход (расположение шейки аневризм ниже переднего

наклоненного отростка, вовлечение артериальных ветвей в структуру аневризм, ее фузиформное строение и др.). Данный подход способствует обеспечению надежного внутрисосудистого доступа к внутричерепной аневризме, а также минимизирует риски тромбоэмболических осложнений, связанных с манипуляциями направляющим катетером при прохождении через зону стеноза артерии [14].

Следует учитывать, что имплантация стента в просвет прецеребральной артерии требует обязательного назначения двойной дезагрегантной терапии, что в свою очередь увеличивает интенсивность кровотечения при разрыве аневризм и тем самым резко ухудшает исход лечения [15, 16].

В нашей серии во всех 4 наблюдениях симультанного оперативного вмешательства были достигнуты полное восстановление просвета внутренней сонной артерии и окклюзия церебральной аневризм, что позволило полностью устранить риски вышеописанных осложнений. Следует отметить, что выполнение эндоваскулярного оперативного вмешательства позволяет использовать один трансартериальный доступ для достижения обеих целей хирургического лечения [17].

Таким образом, лечение пациента с сочетанным поражением пре- и интракраниальных артерий является темой для дальнейшего углубленного изучения в связи с высокой социальной значимостью данной патологии. Выполнение симультанного вмешательства, на наш взгляд и опираясь на данные литературы, имеет ряд преимуществ перед этапным лечением в связи с нивелированием рисков как ишемических, так и геморрагических осложнений.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работы выполнялись без внешнего финансирования.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Список литературы / References

1. Zhao HY, Jia ZC, Fan DS. Clinical features and risk factors of internal carotid artery stenosis coexisting with unruptured intracranial aneurysm. *Zhonghua nei ke za zhi*. 2018;57(3):196-200. In Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.03.009.
2. Clifton AG. MR angiography. *Br Med Bull*. 2000;56(2):367-377. doi: 10.1258/0007142001903274.
3. Bobinov VV, Rozhchenko LV, Goroshchenko SA, Kolomin EG, Petrov AE. Immediate and long-term results of intravascular occlusion of cerebral aneurysms with detachable coils. *Russian neurosurgical journal*. 2022;14(2):29-36. In Russian. (БобинOV В.В., Рожченко Л.В., Горощенко С.А., Коломин Е.Г., Петров А.Е. Ближайшие и отдаленные результаты внутрисосудистой окклюзии церебральных аневризм отделяемыми спиралями. *Российский нейрохирургический журнал*. 2022;14(2):29-36.)
4. Sub BY, Yun WS, Kwun WH. Carotid artery revascularization in patients with concomitant carotid artery stenosis and asymptomatic unruptured intracranial artery aneurysm. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(5):651-655. doi: 10.1016/j.avsg.2011.02.015.
5. Tallarita T, Sorenson TJ, Rinaldo L, Oderich GS, Bower TC, Meyer FB, Lanzino G. Management of carotid artery stenosis in patients with coexistent unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2019;132(1):94-97. doi: 10.3171/2018.9.JNS182155.
6. Badruddin A, Teleb MS, Abraham MG, Taqi MA, Zaidat OO. Safety and feasibility of simultaneous ipsilateral proximal carotid artery stenting and cerebral aneurysm coiling. *Front Neurol*. 2010;1:120. doi: 10.3389/fneur.2010.00120.
7. Korotkikh AV, Nekrasov DA, Kbilchuk AA, Scherbak SG, Sarana AM. Simultaneous internal carotid artery stenosis and ipsilateral anterior communicating artery saccular aneurysm treatment: a case report. *Radiol Case Rep*. 2020;15(7):1083-1086. doi: 10.1016/j.radcr.2020.05.010.
8. Siddiqui A, Vora N, Edgell RC, Callison RC, Kitchener J, Alsbeklee A. Rupture of a cerebral aneurysm following carotid endarterectomy. *J Neurointerv Surg*. 2012;4(5):e27. doi: 10.1136/neurintsurg-2011-010091.
9. Jou LD, Shaltoni HM, Morsi H, Mawad ME. Hemodynamic relationship between intracranial aneurysm and carotid stenosis: review of clinical cases and numerical analyses. *Neurol Res*. 2010;32(10):1083-1089. doi: 10.1179/016164110X12681290831522.
10. Yang W, Rong X, Braileanu M, Jiang B, Garzon-Muvdi T, Caplan JM, et al. Is Carotid Revascularization Safe for Patients with Concomitant Carotid Stenosis and Intracranial Aneurysms? *World Neurosurg*. 2016;93:11-18. doi: 10.1016/j.wneu.2016.05.060.
11. Cherednychenko Y, Engelborn T, Miroshnychenko A, Zorin M, Dzyak L, Tsurkalenko O, Cherednychenko N. Endovascular treatment of patient with multiple extracranial large vessel stenosis and coexistent unruptured wide-neck intracranial aneurysm using a WEB device and Szabo-technique. *Radiol Case Rep*. 2020;15(12):2522-2529. doi: 10.1016/j.radcr.2020.09.020.
12. Usachev DI, Lukshin VA, Yakovlev SB. Topical issues of reconstructive surgery of the main arteries of the head. Part 1. M.: Publishing house IP "T.A. Alekseev", 2020. In Russian (Усачев Д.И., Лушкин В.А., Яковлев С.Б. Актуальные вопросы реконструктивной хирургии магистральных артерий головы. Часть 1. М.: Изд-во ИП «Т.А. Алексеева», 2020).
13. Borkon MJ, Hoang H, Rockman C, Mussa F, Cayne NS, Riles T, et al. Concomitant unruptured intracranial aneurysms and carotid artery stenosis: an institutional review of patients undergoing carotid revascularization. *Ann Vasc Surg*. 2014;28:102-107. doi: 10.1016/j.avsg.2013.06.013.
14. Park JC, Kwon BJ, Kang HS, Kim JE, Kim KM, Cho YD, Han MH. Single-stage extracranial carotid artery stenting and intracranial aneurysm coiling: technical feasibility and clinical outcome. *Interv Neuroradiol*. 2013;19(2):228-234. doi: 10.1177/159101991301900213.
15. Vyazgina EM, Ivanova NE, Ivanov AYu, Petrov AE, Rozhchenko LV, Blagorazumova GP, et al. Dual antiplatelet therapy after the installation of intracranial stents for cerebral aneurysms. *Russian Neur J*. 2019;11(1):8-14. In Russian. (Вязгина Е.М., Иванова Н.Е., Иванов А.Ю., Петров А.Е., Рожченко Л.В., Благоразумова Г.П., Горощенко С.А., БобинOV В.В., Иванов А.А., Сишцын П.С. Двойная антиагрегантная терапия после установки интракраниальных стентов при аневризмах сосудов головного мозга (2019). *Российский нейрохирургический журнал*. 2019;11(1):8-14.)
16. Rozhchenko LV, Ivanov AYu, Dryagina NV, Petrov AE, Goroshchenko SA, Radzhabov SD, et al. Correction of thromboembolic complications in endovascular embolizations. *Translational Med*. 2016;3(1):98-105. In Russian. (Рожченко Л.В., Иванов А.Ю., Дрягина Н.В., Петров А.Е., Горощенко С.А., Раджабов С.Д., Христофорова М.И., Иванов А.А. Коррекция тромбоземболических осложнений при эндоваскулярных эмболизациях. *Трансляционная медицина*. 2016;3(1):98-105.)
17. Kaçar E, Nas ÖF, Erdoğan C, Nakyemez B. Single-stage endovascular treatment in patients with severe extracranial large vessel stenosis and concomitant ipsilateral unruptured intracranial aneurysm. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21(6):476-482. doi: 10.5152/dir.2015.15092.

Липидный статус у детей и подростков Санкт–Петербурга

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0003

© Н.Н. Смирнова¹, Н.Б. Куприенко¹, С.А. Уразгильдеева², И.В. Ильинец³, Т.М. Ивашихина⁴, Л.А. Клочко¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

² Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, г. Санкт-Петербург

³ Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, г. Санкт-Петербург

⁴ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей», г. Санкт-Петербург

Для цитирования: Наталья Николаевна Смирнова – ORCID 0000-0002-0581-7285; Наталья Борисовна Куприенко – ORCID 0000-0003-2054-3419; Сорейя Асафовна Уразгильдеева – ORCID 0000-0003-3046-372X; Ирина Владимировна Ильинец – ORCID 0000-0002-2164-2606; Татьяна Михайловна Ивашихина – ORCID 0000-0002-5692-5868; Лидия Алексеевна Клочко – ORCID 0000-0002-0334-5384. Липидный статус у детей и подростков Санкт-Петербурга. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;2(51):23-30. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0003

Абстракт

Введение. Определить частоту дислипидемий (ДЛП) при различных патологических состояниях у детей и подростков Санкт-Петербурга и выявить группы высокого риска раннего развития атеросклероза и сердечно-сосудистых катастроф.

Материал и методы. Проанализировано 825 стандартных липидограмм детей и подростков от 2 до 17 лет с различной патологией. Определена частота встречаемости отдельных, в том числе атерогенных, нарушений липидного спектра. Данные липидограмм сопоставлены с трофологическим статусом обследованных.

Результаты. Выявлено 8 вариантов отклонений показателей липидограммы от нормы. Диагноз дислипидемии (ДЛП) по двум и более отклонениям от референсных значений установлен в 122 случаях (14,78%). В группе наиболее высокого атерогенного риска находятся 93 пациента, или 11,3%. Из 122 детей с ДЛП в 28 случаях (23%) трофологический статус оставался в пределах возрастной нормы; в группе с нормальными липидограммами этот показатель составил 20%.

Заключение. Отклонения липидного спектра крови у детей разнообразны; группа наиболее высокого атерогенного риска требует углубленного обследования и генетического анализа; дислипидемия имеет место у детей с разным трофологическим статусом.

Ключевые слова: липидограмма, дислипидемия, дети, трофологический статус.

Lipid status in children and adolescents of Saint Petersburg

N.N. Smirnova¹, N.B. Kuprienko¹, S.A. Urazgildeeva², I.V. Ilienec³, T.M. Ivashihina⁴, L.A. Kotchko¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

² Scientific, Clinical and Educational Center "Cardiology" of the Faculty of Medicine of St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³ Children's City Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies named after K. A. Rauhfus, Saint Petersburg, Russia

⁴ St. Petersburg State Budgetary Health Institution "Consulting and Diagnostic Center for Children", Saint Petersburg, Russia

Absrtact

The purpose of the work: to determine the frequency of dyslipidemia (DLP) in various pathological conditions in children and adolescents of St. Petersburg and to identify groups of high risk of early manifestation of atherosclerosis and cardiovascular disasters.

Materials and methods. 825 standard lipidograms of children and adolescents from 2 to 17 years old with various pathologies were analyzed. The frequency of occurrence of certain, including atherogenic, disorders of the lipid spectrum was determined. Lipid profile data were compared with the trophological status of the examined.

Results: 825 children and adolescents from 2 to 17 years old were examined. There were detected 8 variants of abnormalities in plasma lipid spectrum. The diagnosis of dyslipidemia (DLP) according to two or more deviations from the reference values was established in 122 cases (14.78%). In the group of the highest atherogenic risk are 93 patients (11.3%). Among 122 children with DLP in 28 cases (23%), trophological status remained within the age limit; in the group with normal lipidograms, this figure was 20%.

Conclusion: blood lipid spectrum deviations in children are varied; the patients at highest atherogenic risk require thorough examination and genetic analysis; dyslipidemia occurs in children with different trophological status.

Keywords: lipidogram, dyslipidemia, children, trophological status

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза являются одними из самых распространенных недугов человечества. За последние 50 лет стало очевидно, что атеросклероз берет свое начало в детстве. Данные аутопсии и визуализирующие исследования подтверждают наличие субклинических проявлений болезни в связи с определенными факторами риска уже в детском возрасте [1]. Те или иные факторы проявляются в детском возрасте и сохраняются затем во взрослой жизни, а действие их усиливается как длительной экспозицией существующих, так и добавлением новых. Поэтому возможность идентифицировать популяцию с потенциально высокими рисками развития раннего атеросклероза создает перспективу предотвращения сердечно-сосудистых (СС) катастроф в будущем путем эффективного управления генетическими и приобретенными факторами риска. Рекомендации национального общества по изучению атеросклероза (НОА) «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» предписывают выявление СС-факторов риска, к числу которых относится дислипидемия (ДЛП), у мужчин, достигших 40 лет, и женщин, достигших 50 лет, или после наступления менопаузы. У пациентов с сахарным диабетом или отягощенной наследственностью такой скрининг необходимо выполнять с 20 лет – как у мужчин, так и у женщин [2]. В 2011 году группа экспертов Национального института сердца, легких и крови (США) опубликовала исчерпывающее руководство, обобщив имеющиеся данные и предоставив рекомендации по выявлению, лечению и наблюдению детей и взрослых моложе 21 года, имеющих риск

ранних сердечно-сосудистых событий. В дополнение к скринингу лиц с семейным анамнезом гиперхолестеринемии (ГХС) и/или ранних сердечно-сосудистых заболеваний группа экспертов рекомендовала скрининг всех детей в возрасте от 9 до 11 лет и при нормальной липидограмме – повторное обследование в возрасте от 17 до 21 года [3]. В нашей стране подобные исследования не включены в программу диспансерного наблюдения детей и подростков и выполняются в исключительных случаях – при обследовании родственников пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) в рамках каскадного скрининга либо при обнаружении у ребенка эндокринной патологии.

Дислипидемии (ДЛП) у детей – это гетерогенный набор состояний, включающий несколько моногенных нарушений, а также нарушения жирового обмена, вызванные полигенными мутациями и факторами внешней среды. Как правило, в представлении населения, а зачастую и практических врачей, нарушения жирового обмена связаны с избыточной массой тела и ожирением. Действительно, ДЛП часто развиваются у детей с погрешностями в питании и избыточной массой тела. Однако такие вторичные ДЛП представляют собой лишь одну видимую сторону проблемы. Наследственно обусловленные ДЛП могут не сопровождаться избыточной массой тела или ожирением, но приводят к раннему развитию атеросклероза, сердечно-сосудистым катастрофам и преждевременной смерти. Статистика распространения ДЛП при нормальной массе тела у детей и подростков практически отсутствует, поскольку в рутинной практике не осуществляется определение липидного спектра крови у здоровых детей.

Цель исследования

Определить частоту ДЛП при различных патологических состояниях у детей и подростков Санкт-Петербурга и привлечь внимание педиатров и семейных врачей к трактовке липидограмм для выявления группы высокого риска ранних проявлений атеросклероза и сердечно-сосудистых катастроф.

Материалы и методы исследования

Ретроспективно проанализированы липидограммы 825 детей и подростков Санкт-Петербурга с различным трофологическим статусом. Использованы данные кабинета районного эндокринолога детского отделения поликлиники №30 Петроградского района, Детского городского многопрофиль-

ного клинического центра высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, Консультативно-диагностического центра для детей. Проанализированы стандартные липидограммы детей и подростков от 3 до 18 лет с различной соматической патологией, включающей конституциональное ожирение, хроническую патологию органов пищеварения, вегетососудистую дисфункцию, бронхиальную астму. Критерии невключения: синдромальные варианты ожирения, сахарный диабет, патология щитовидной железы. Обследование проводилось после получения письменного информированного согласия родителей. Распределение обследованных детей по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Общий холестерин (ОХС) и триглицериды (ТГ) определяли стандартным энзиматическим методом; содержание холестерина в липопротеидах

Таблица 1. Распределение обследованных детей по возрасту и полу

Пол	Возраст			Всего
	1–7 лет	7–12 лет	13–18 лет	
Мальчики	16	314	129	459
Девочки	18	240	108	366
Всего	34	554	237	825

высокой плотности (ХС-ЛВП) – энзиматическим методом после осаждения других фракций. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) определяли расчетным методом по формуле W.T. Friedewald (1972): $ХС-ЛНП = ОХС - (ТГ/2,2 + ХС-ЛВП)$. Суммарный атерогенный риск оценивался по значению расчетного коэффициента атерогенности (КА), предложенного А.Н. Климовым: $КА = (ОХС - ХС-ЛВП) / ХС-ЛВП$. Данные липидограмм сопоставлялись с трофологическим статусом. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение веса (в килограммах) к квадрату роста (в сантиметрах). В качестве диагностического критерия трофологического статуса у детей рекомендовано определение величины стандартных отклонений индекса массы тела (SDS ИМТ, или Zscore ИМТ) [4]. Оценку половозрастных стандартных отклонений ИМТ проводили по таблицам Всемирной организации здравоохранения [5]. Нормальная масса тела соответствует интервалу (-1 – +1) SDS ИМТ, недостаточная масса тела – (-1 – -2) SDS ИМТ, снижение SDS ИМТ менее -2 – дефицит массы тела. Избыточную массу тела устанавливали при SDS ИМТ в интервале (+1 – +2), ожирение 1 степени – при SDS ИМТ 2,0–2,5; II степени – при SDS ИМТ 2,6–3,0; III степени – при SDS ИМТ 3,1–3,9; SDS ИМТ $\geq 4,0$ расценивалось как морбидное ожирение.

Результаты исследования

У детей и подростков диагноз ДЛП устанавливается при наличии двух и более «высоких» и/или «низких» показателей: уровень ОХС $\geq 5,2$ ммоль/л; ТГ $> 1,3$ ммоль/л (для детей до 10 лет); $\geq 1,7$ ммоль/л (для детей старше 10 лет); ХС-ЛВП $\leq 0,9$ (мальчики) и $\leq 1,03$ (девочки) ммоль/л; ХС-ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л [4]. Данные липидограмм и трофологического статуса обследованных детей обобщены в таблице 2.

Те или иные отклонения показателей липидограммы от значений, соответствующих возрастной норме обследованных детей и подростков, выявлены в 304 случаях (36,8%). Диагноз ДЛП по двум и более критериям установлен в 122 случаях (14,78%). Тип ДЛП соотнесен с классификацией гиперлипидемий по Фредриксону, принятой ВОЗ. Сочетание повышенных уровней ТГ, ОХС и ХС-ЛНП (вариант II b по классификации Фредриксона) имело место в 17 случаях (2,1% среди всех 825 обследованных). Повышенный уровень ОХС и ХС-ЛНП (вариант II a по классификации Фредриксона) – в 76 липидограммах (9,2% от числа обследованных). Таким образом, в группе наиболее высокого атерогенного риска находятся 93 пациента, или 11,3% обследованных. Кроме того, было выявлено сочетание повышенных ХС-ЛНП и ТГ в 17 липидограммах; комбинация

высокого ХС-ЛНП и низкого ХС-ЛВП – в двух случаях; повышенные ТГ при низком уровне ХС-ЛВП – в 10 липидограммах. Эти 29 случаев также отнесены к числу 122 липидограмм с ДЛП. Мы оценили трофологический статус в группе детей с ДЛП: 28 детей (23,0%) имели ИМТ в пределах возрастной нормы или ниже нормы. В группе детей с нормальными липидограммами этот показатель составил 20,0%: 104 случая из 521 обследованных детей (см. табл. 2).

Гипертриглицеридемия (ГТГ) обычно является следствием сочетания генетической предрасположенности и ряда заболеваний и/или приема лекарственных препаратов. Из 825 липидограмм в 19 случаях (2,3%) уровень ТГ плазмы превышал 1,7 ммоль/л при нормальном уровне остальных показателей, а сочетание высокого уровня ТГ и ХС-ЛНП имело место в 17 липидограммах (2,1%). В обеих группах зарегистрирована высокая распространенность избыточной массы тела

Таблица 2. Трофологический статус детей с нормальными липидограммами и с нарушенными показателями липидного спектра

Тип нарушений*	Стандартные отклонения индекса массы тела (SCD)							Всего
	<1,1	±1,0	1,1-2,0	2,1-2,5	2,6-3,0	3,1-4,0	>4,0	
Норма	17	87	173	107	78	43	18	521
ХС-ЛНП ≥3,0	5	14	42	29	15	10	2	117
ХС-ЛНП ≥3,0 + ОХ ≥5,2	4	17	23	15	9	8	0	76
ОХС-ЛНП ≥3,0 + ТГ ≥1,7	1	1	6	3	2	0	4	17
ХС-ЛНП ≥3,0 + ОХ ≥5,2 + ТГ ≥1,7	1	3	4	4	3	1	1	17
ХС-ЛНП ≥3,0 + ХС-ЛВП ≤0,90	0	0	1	0	0	0	1	2
ТГ ≥1,7	0	2	5	2	6	3	1	19
ТГ ≥1,7 + ХС-ЛВП ≤0,90	0	1	5	0	4	0	0	10
ХС-ЛВП ≤0,90	0	2	14	15	5	5	5	46

Примечания: ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

* Все показатели представлены в ммоль/л.

и ожирения. Так, среди 19 детей с изолированной ГТГ у 5 выявлена избыточная масса тела, у 11 – ожирение, причем у 3 детей – ожирение III ст. При сочетании ГТГ с повышенным уровнем ХС-ЛНП избыточная масса тела была у 6 детей, а ожирение I–II ст. – у 5 обследованных, то есть масса тела превышала нормальные значения в 2/3 случаев (см. табл. 2).

Привлекает внимание довольно частое явление – низкий уровень ХС-ЛВП (≤0,9 ммоль/л) или гипоальфахолестеринемия как единственное отклонение – 46 случаев. Необходимо отметить, что это нарушение липидного спектра часто ассоциировалось с избыточной массой тела (в 14 случаях) и ожирением (у 30 детей), в том числе – морбидным (5 случаев). Сочетание повышенных ТГ и низкого ХС-ЛВП при нормальном уровне ОХС и ХС-ЛНП имело место в 10 случаях, при этом лишь у одного из обследованных детей была нормальная масса тела, 5 имели избыточную массу тела, а у 4 диагностировано ожирение II степени. В двух липидограммах низкий уровень ХС-ЛВП сочетался с повышением ХС-ЛНП: у одного

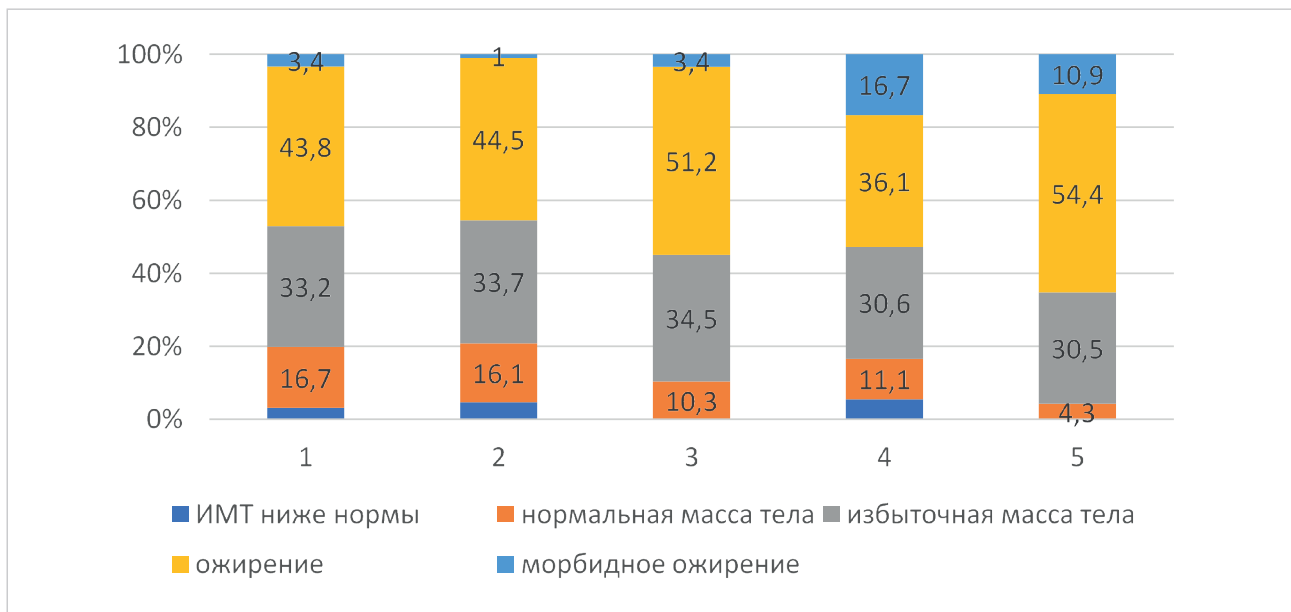
ребенка с избыточной массой тела и одного – с морбидным ожирением (см. табл. 2).

Наглядно доля детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от выявленных отклонений от нормы в показателях липидного спектра представлена на рисунке 1.

Среди детей с нормальными липидограммами высока доля лиц с ожирением и избыточной массой тела: только у 20% детей масса тела не превышала нормальных значений. Все выявленные нарушения липидного обмена были объединены в 4 группы: «чистая» ГХС (повышен уровень ОХС и/или ХС-ЛНП) – 193 случая; ГТГ («чистая» и в сочетании с пониженным уровнем ХС-ЛВП) – 29 случаев; смешанная ДЛП (сочетание повышенного уровня ТГ либо с высокими уровнями ХС-ЛНП, либо с низкими ХС-ЛВП) – 36 случаев и «чистая» гипоальфахолестеринемия, то есть пониженный уровень ХС-ЛВП – 46 случаев. Как видно на рисунке 1, трофологический статус детей с ГХС практически не отличался от такового у детей с нормолипидемией.

В то же время при выявлении ГТГ, а особенно низкого уровня ХС-ЛВП, возрастает доля детей

Рисунок 1. Трофологический статус детей и подростков в зависимости от выявленных нарушений липидного спектра



Примечание. 1 – нормолипидемия, 2 – чистая гиперхолестеринемия, 3 – гипертриглицеридемия, 4 – смешанная дислипидемия, 5 – гипоальфахолестеринемия.

и подростков с ожирением, в том числе морбидным. Особенно высока доля морбидного ожирения при смешанной ДЛП: оно выявлялось у 6 детей из 36, то есть в 16,7%.

СГХС представляет наиболее высокий риск раннего развития сердечно-сосудистых катастроф. Одним из наиболее признанных инструментов диагностики СГХС являются критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry Criteria) [6], а основным показателем СГХС служит высокий уровень ХС-ЛНП [7]. Повышение этого показателя как единственное нарушение отмечено в 117 липидограммах, или в 14,2%. При этом у 29 детей (24,8%) этой группы ИМТ соответствовал возрасту или был несколько ниже нормы. Среди выявленных нами 122 наиболее «атерогенных» липидограмм в 23 случаях (2,8%) уровень ОХ и ХС-ЛНП соответствовали критериям СГХС Саймона Брума. В двух случаях оба показателя превышали обозначенный критериями уровень; в 21 липидограмме уровень ХС-ЛНП превышал 4,0 ммоль/л. В одном случае ХС-ЛНП превышал 4,9 ммоль/л и равнялся 5,04 ммоль/л. Другие показатели этой липидограммы: ОХС – 6,56 ммоль/л; ХС-ЛВП – 1,03 ммоль/л; ТГ – 2,47 ммоль/л; КА – 5,36. Липидограмма принадлежит мальчику 16 лет с основным диагнозом: вегетососудистая дистония по симпатикотоническому типу, лабильная артериальная гипертензия; дисфункция синусового узла. К сожалению, архивные данные не содержат сведений о семейном анамнезе. Этим детям предложено повторное углубленное обследование, включая генетический анализ, а родители информированы о необходимости

определения липидного спектра у них и других детей, если они есть.

Обсуждение результатов

Нарушения липидного обмена выявлены в 122 из 825 липидограмм (14,8%). Наши данные подтвердили фенотипическое разнообразие ДЛП у детей и подростков. Несмотря на ограничения выборки (отсутствие данных липидограмм практически здоровых детей), частота выявления ДЛП сопоставима с данными других авторов. Так, исследование биохимических показателей липидного спектра крови у 569 мальчиков г. Архангельска выявило распространенность ДЛП в 35,67% случаев [8]. В отличие от педиатров г. Архангельска мы не включали в число ДЛП те липидограммы, в которых патологические значения отмечались только в одном показателе: 20 липидограмм с единственным повышенным уровнем ТГ; 47 липидограмм с единственным сниженным уровнем ХС-ЛВП. При суммировании этих двух групп липидограмм с 122 липидограммами (2 и/или 3 измененных показателя) процент нарушений в нашей выборке составил бы 22,9. По данным педиатров Бразилии, распространенность ДЛП у детей и подростков в разных штатах этой страны составляет от 10% до 23,5% [9].

Поскольку определение липидного спектра выполнялось в рамках обследования детей с различной соматической патологией, включая конституциональное ожирение, очень важным представлялось изучение связи между нарушениями липидного обмена по данным анализа

липидограмм и трофологическим статусом. Распространенность ожирения, в том числе в детской популяции, высока. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более миллиарда человек на планете имеют лишний вес, в 2014 г. в мире было зарегистрировано более 500 млн больных ожирением. В Европе 30 млн детей и подростков имеют избыточную массу тела и 15 млн — ожирение [1]. Отечественные авторы также приводят данные о высокой частоте ожирения и избыточной массы тела у детей в нашей стране. Так, исследование, проведенное в 2017–2018 гг. в Москве в рамках программы COSI (Childhood Obesity Surveillance Initiative — инициатива Европейского регионального бюро ВОЗ по эпиднадзору за детским ожирением), включившее 2166 детей 7-летнего возраста, выявило наличие избыточной массы тела у 27% мальчиков и 22% девочек, а ожирение — у 10% и 6% соответственно [4]. В Санкт-Петербурге среди детей школьного возраста избыточная масса тела отмечена у 13,7%, ожирение — у 3,6% [10].

Наследственно обусловленные ДЛП могут не сопровождаться избыточной массой тела или ожирением, но приводят к раннему развитию атеросклероза, сердечно-сосудистым катастрофам и преждевременной смерти. К сожалению, таких работ мало. Maia J.A.F. и соавт. ссылаются в своей публикации на данные исследования, проведенного в Аргентине. Авторы отмечают высокую распространенность ДЛП у детей из числа коренных народов этой страны, не связанную с избыточным весом и ожирением, что может свидетельствовать о существовании генетических факторов в этой популяции [9]. В клинических рекомендациях «Ожирение у детей» справедливо подчеркивается, что результаты липидограммы не определяют первичный или вторичный характер нарушений. Наши данные не позволяют говорить о причине ДЛП и истинной её распространенности среди детского населения Санкт-Петербурга, поскольку в настоящее время липидный спектр крови у детей и подростков определяется только при выявлении соматической или эндокринной патологии.

Хорошо известно, что ожирение часто ассоциируется с нарушениями липидного спектра крови. Так, в одной из детских эндокринологических клиник в Абу-Даби (ОАЭ) в 2018 году были обследованы 216 детей в возрасте от 4 до 19 лет с избыточной массой тела или ожирением. У 55,3% детей была выявлена ДЛП, 11,7% пациентов имели повышенный уровень ОХС, 28,6% — высокий уровень ТГ, 32,7% — высокий уровень ХС-ЛНП и у 18,0% определялся низкий уровень ХС-ЛВП [11]. В нашем исследовании отчетливо прослеживается связь избыточной массы тела и ожирения с такими нарушениями липидного обмена, как ГТГ и низкий уровень ХС-ЛВП. Среди детей с такими изменениями в липидограмме очень низкий процент детей с нормальной массой тела. Вероятнее всего, ДЛП в этом случае носит

вторичный характер и может быть обусловлена наличием инсулинорезистентности, приводящей к гиперпродукции в печени частиц липопротеидов очень низкой плотности. Нельзя также исключать влияния фактора неправильного питания и низкой физической активности. Сочетание повышенных ТГ и низкого ХС-ЛВП при нормальном уровне ОХС и ХС-ЛНП может характеризовать так называемый «остаточный риск» атеросклероза [2] и часто выявляется при нарушениях жирового обмена. Мы выявили такую ДЛП у 10 обследованных, причем у 9 из них отмечены ожирение или избыточная масса тела. Низкий уровень ХС-ЛВП как единственное отклонение был выявлен в 46 случаях, в основном у детей с ожирением или избыточной массой тела.

Известно, что уровень липидов в 40–60% случаев обусловлен генетическими причинами [12]. СГХС — одно из самых распространенных наследственных заболеваний: распространенность его гетерозиготной формы составляет 1:200–1:500 в общей популяции [13]. Во всем мире рождается один ребенок с гетерозиготной формой СГХС каждую минуту. При диагностике и начале лечения в раннем детстве пациенты с СГХС могут иметь нормальную продолжительность жизни. Детство является оптимальным периодом для выявления СГХС с помощью скрининга ХС-ЛНП. Консенсус экспертов EAS рекомендует тестирование детей с целью выявления СГХС с 5 лет или раньше, если есть подозрение на гомозиготную форму [14]. Предположительное число лиц с гетерозиготной формой болезни в России должно составлять около 1 млн [15]. Несмотря на высокую актуальность раннего выявления заболевания, в нашей стране оно диагностируется менее чем у 1% от ожидаемого числа больных [16]. Поскольку генетическое подтверждение СГХС — достаточно дорогостоящая процедура, предложено несколько критериев отбора пациентов, у которых по фенотипическим признакам можно предполагать генетические aberrации, соответствующие СГХС. Для диагностики СГХС у детей и подростков в возрасте до 16 лет лучше всего подходят критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry Criteria). Диагноз семейной СГХС устанавливается в случае соответствия пациента критериям «определенного» или «вероятного» диагноза СГХС. Определенный диагноз СГХС ставится, если: ОХС >6,7 ммоль/л либо 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 первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-ой степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети); и/или позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутации гена ЛНП-рецептора, apo B-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 либо ОХС

$>7,5$ ммоль/л или ХС-ЛНП $>4,9$ ммоль/л у взрослого плюс одно из нижеперечисленного: наличие ИМ в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства – до 60 лет; и/или 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 [6]. Из 825 липидограмм, проанализированных нами, 93 необходимо считать наиболее атерогенными, а в 23 случаях уровень ОХ и ХС-ЛНП соответствовал критериям СГХС Саймона Брума. Эти дети нуждаются в наблюдении и повторном обследовании. При подтверждении характера нарушений показано генетическое исследование. В этой ситуации также крайне важным представляется проведение каскадного скрининга, то есть обследование родителей и других родственников ребенка с выявленной СГХС.

Выявление СГХС в детском возрасте позволяет раньше инициировать гиполипидемическую терапию, что позволит существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Так, мета-анализ Ference В.А. и соавт., объединяющий данные 312 321 участника, показал долгосрочное воздействие более низкого уровня ХС-ЛНП: снижение риска ИБС на 54,5% на каждый ммоль/л (38,7 мг/дл) снижение уровня ХС-ЛНП, если лечение было начато в детском возрасте. Это обеспечивает в 3 раза большее снижение риска ИБС на единицу снижения ХС-ЛНП, чем при лечении статинами, начатом в более позднем возрасте [17].

По данным Di Taranto M.D. и соавт., при сопоставлении показателей липидограммы с данными генетического исследования показано, что ассоциация отношения ХС-ЛНП/ХС-ЛВП с мутациями, ответственными за развитие СГХС, существует независимо от возраста, ИМТ, семейного анамнеза ГХС или раннего сердечно-сосудистого заболевания. Соотношение ХС-ЛНП/ХС-ЛВП постепенно увеличивается от пациентов без мутаций к пациентам с миссенс-мутациями в генах LDLR, APOB или PCSK9, нуль-мутациями и компаундными гетерозиготами. Авторы полагают, что показатель ХС-ЛНП/ХС-ЛВП – более удачный параметр, чем уровень ХС-ЛНП, для выявления пациентов с возможными мутациями [18]. Не располагая данными генетического анализа, мы не могли подтвердить или опровергнуть это утверждение. Однако при сопоставлении отношения ХС-ЛНП/ХС-ЛВП в нормальных липидограммах и в «высокоатеро-

генных» прослеживается определенная тенденция. В нормальных липидограммах это соотношение в среднем 2,0 (min 0,85; max 2,93). В группе липидограмм, отвечающих критериям Саймона Брума для диагностики СГХС, оно в среднем превышает 2,5 (max 6,99). Стандартная липидограмма обычно включает расчётный показатель «коэффициент атерогенности» (КА). Использование его в качестве маркера возможной ДЛП представляется нам сомнительным. Так, среди 304 патологических липидограмм в 99 случаях (32,6%) КА был ниже 3,0, а в 19 из 521 нормальной липидограммы (3,8%) КА превышал 3,0. В то же время высокая частота гипоальфахолестеринемии, как изолированной, так и в сочетании с другими нарушениями липидного обмена, может рассматриваться в качестве дополнительного фактора сердечно-сосудистого риска, при выявлении которого следует рассмотреть возможность коррекции образа жизни, в частности повышения физической активности, способствующей повышению уровня ХС-ЛВП.

Заключение

Из 825 липидограмм детей и подростков в 122 случаях выявлена ДЛП, причем 23 липидограммы соответствуют критериям СГХС, а 11,3% обследованных находятся в группе высокого атерогенного риска. В то время как действующие рекомендации предписывают определение липидограммы только по особым показаниям, прежде всего – при ожирении, прямой зависимости между ДЛП и избыточной массой тела/ожирением не обнаружено. Выполненное нами исследование позволяет привлечь внимание практических врачей – педиатров и семейных врачей – к необходимости корректной трактовки липидограмм, а также внесения определения липидного спектра крови у здоровых детей в план диспансерного наблюдения. Своевременно начатая терапия в детском возрасте позволит снизить риск сердечно-сосудистых катастроф в будущем.

Сведения о конфликте интересов

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the conflict of interest

All authors declare no conflicts of interest.

Список литературы / References

1. Wilson DP, McNeal C, Blackett P. Pediatric Dyslipidemia: Recommendations for Clinical Management. *South Med J*. 2015;108(1):7-14. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000219.
2. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakbonova TV. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *J Atherosclerosis Dyslipidemias*. 2020;1(38):7-42. In Russian. (Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахоннова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
3. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213-256. doi: 10.1542/peds.2009-2107C.
4. Peterkova VA, Bezlepkina OB, Bolotova NV, Bogova EA, Vasyukova OV, Girs YV. Obesity in children. Clinical guidelines. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67-83. In Russian. (Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А., Васюкова О.В., Гирш Я.В. и др. Ожирение у детей. Клинические рекомендации. Проблемы эндокринологии. 2021;67(5):67-83). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802>.
5. Website of the World Health Organization: cardiovascular diseases. [Electronic resource]. Сайт Всемирной организации здравоохранения: сердечно-сосудистые заболевания. [Электронный ресурс]. <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age> (дата обращения: 28.10.2022).
6. Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, Meshkov AN, Sokolov AA, Kukharchuk VV, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *J Atherosclerosis Dyslipidemias*. 2020;1(34):5-43. In Russian. (Ежов М.В., Бажан С.С., Ежова А.И., Мешков А.В., Соколов А.А., Кухарчук В.В. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(34):5-43).
7. Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, Ogura M, Dobashi K, Nobara A, et al. Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(6):539-553. doi: 10.5551/jat.CR002.
8. Lebedev AV, Maljavskaya SI, Ternovskaya VA. Peculiarities of blood lipid range and its disturbances in children and adolescents of Arkhangelsk. *Human Ecology*. 2006;6:28-32. In Russian. (Лебедев А.В., Малавская С.И., Терновская В.А. Особенности липидного спектра крови и его нарушения у детей и подростков г. Архангельска. Экология человека. 2006;6:28-32).
9. Maia JAF, Pinto FJM, Silva FR, Dantas DSG, Sampaio RMM, Chaves EMC, et al. Prevalence of dyslipidemia in children from 2 to 9 years old. *Rev Bras Enferm*. 2020;73(Suppl 4):e20190759. doi: 10.1590/0034-7167-2019-0759.
10. Kuprienko NB, Smirnova NN. Prevalence of hypertension in overweight and obese school-age children. *Preventive and Clinical Medicine*. 2020;2(75):64-69. In Russian. (Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. Распространенность артериальной гипертензии у детей школьного возраста с избыточной массой тела и ожирением. Профилактическая и клиническая медицина. 2020;2(75):64-69).
11. Deeb A, Akle M, Al Ozairi A, Cameron F. Common Issues Seen in Pediatric Diabetes Clinics, Psychological Formulations, and Related Approaches to Management. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1684175. doi: 10.1155/2018/1684175.
12. Weiss LA, Pan L, Abney M, Ober C. The sex-specific genetic architecture of quantitative traits in humans. *Nature Genetics*. 2006;38(2):218-222. doi: 10.1038/ng1726.
13. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):596-646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.
14. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-2437. doi: 10.1093/eurheartj/ehv157.
15. Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Rozbkova TA, Duplyakov DV, Salchenko VA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal (Russian Journal of Cardiology)*. 2019;5:7-13. In Russian. (Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполлипидемической терапии (РЕНЕСАНС). Российский кардиологический журнал. 2019;5:7-13). doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
16. Sadykova DI, Shkol'nikova MA, Galimova LF, Slastnikova EC. Statin use in familial hypercholesterolemia in children. *Rossiiskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(5):139-144. In Russian. (Садыкова Д.И., Школьникова М.А., Галимова Л.Ф., Сластникова Е.С. Применение статинов при семейной гиперхолестеринемии у детей. Российский Вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(5): 139-144). doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-139-144.
17. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahayan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631-2639. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.017.
18. Di Taranto MD, de Falco R, Guardamagna O, Massini G, Giacobbe C, Auricchio R, et al. Lipid profile and genetic status in a familial hypercholesterolemia pediatric population: exploring the LDL/HDL ratio. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(7):1102-1110. doi:10.1515/cclm-2018-1037.

Распространенность дислипидемии до и на фоне пандемии COVID-19. Анализ большой лабораторной базы данных

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0004

© М.В. Ежов¹, Т.И. Батлук², Д.С. Токмин³, Е.Ф. Цыплухина⁴, А.Г. Арутюнов^{2,5}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва

² Ассоциация «Евразийская Ассоциация Терапевтов», г. Москва

³ Аналитическое агентство AlphaStat (Альфастат), г. Москва

⁴ Сеть лабораторий NovaScreen (Новаскрин), г. Москва

⁵ Национальный институт здравоохранения им. академика С. Авдалбекяна, г. Ереван

Для цитирования: Марат Владиславович Ежов – ORCID 0000-0002-1518-6552; Татьяна Ивановна Батлук – ORCID 0000-0002-0210-2321; Данил Сергеевич Токмин – ORCID 0000-0003-1959-5940; Елена Фаритовна Цыплухина – ORCID 0000-0002-1021-0365; Александр Григорьевич Арутюнов – ORCID 0000-0003-1180-3549. Распространенность дислипидемии до и на фоне пандемии COVID-19. Анализ большой лабораторной базы данных. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;2(51):31-42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0004.

Абстракт

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики липидного профиля в разных возрастных группах на основе анализа больших массивов данных частных лабораторий, расположенных на территории РФ, до и на фоне пандемии COVID-19.

Материал и методы. Выполнен поперечный анализ базы данных крупных частных российских лабораторий, в который включили 31 519 пациентов старше 18 лет в двух срезах – за 2019 и 2021 гг. Проводилось наблюдение параметров, отражающих липидный профиль пациентов, в том числе триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) холестерин липопротеидов невысокой плотности (ХС-нЛВП). Помимо этого учитывались и другие показатели биохимического анализа крови: мочевая кислота, креатинин, гликированный гемоглобин, глюкоза и др. Все пациенты были разделены на 5 групп по уровню ТГ как маркера остаточного риска (<1,7 ммоль/л, ≥ 1,7 и < 2,3 ммоль/л, ≥ 2,3 и < 5,6 ммоль/л, ≥ 5,6 и < 10 ммоль/л, ≥ 10 ммоль/л).

Результаты. В 2021 году когорта лиц стала более молодой, увеличилась доля женщин. Общее количество лиц с гипертриглицеридемией снизилось с 26,2% в 2019 г. до 21,5% в 2021 г. При анализе отдельных возрастных групп с шагом в 10 лет (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70+ лет) в динамике с 2019 по 2021 гг. уменьшилось количество пациентов с более высокими значениями ТГ, кроме возрастных групп 18-29, 60-69 и 70+ лет. Триглицерид-глюкозный индекс в 2021 г. стал ниже, чем в 2019 г., значимость различия сохранилась после корректировки на пол и возраст (p<0,001). Для соотношения ТГ и ХС-ЛВП наблюдались аналогичные изменения: в 2021 г. средний уровень индекса снизился, значимость различия сохранилась после корректировки на пол и возраст пациентов (p<0,001). В 2021 г. средний уровень ХС-ЛВП стал выше, значимость различия сохранилась после поправки. Также значимо возросли и уровни ХС-ЛНП (p<0,001). Повысилось количество пациентов с уровнем ХС-ЛНП, превышающим 3 ммоль/л.

Заключение. Данное исследование показывает достаточно интересные и пока труднообъяснимые тенденции в изменении липидного профиля пациентов, посещающих частные медицинские лаборатории. Несмотря на положительную динамику в уровнях ХС-ЛВП и ТГ, показатели ХС-ЛНП увеличились, а число лиц с выявленной гипертриглицеридемией превышает 20%, что требует дальнейшего наблюдения.

Ключевые слова: дислипидемия, COVID-19, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды.

The significance of dyslipidemia before and during the COVID-19 pandemic. Analysis of a big laboratory dataset

M.V. Ezhov¹, T.I. Batluk², D.S. Tokmin³, E.F. Tsyplukhina⁴, A.G. Arutyunov^{2,5}

¹ National Medical Research Center of Cardiology n.a. acad. E.I. Chazov, Moscow, Russia

² Association " Eurasian Association of Internal Medicine", Moscow, Russia

³ AlphaStat Statistical Agency, Moscow, Russia

⁴ Novascreen Medical Labs, Moscow, Russia

⁵ National Institute of Health named after S. Avdalbekyan, Yerevan, Armenia

Abstract

The aim of this study was to investigate the changes of lipid profile in different age groups based on the analysis of large data series. The data were collected by private laboratories in the Russian Federation before and during the COVID-19 pandemic.

Materials and methods. The cross-sectional analysis of a database from large private Russian laboratories included 31,519 patients over 18 years of age in two sections – for 2019 and 2021. The patients' lipid profile was monitored by levels of triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and non-HDL-C. Other biochemical parameters were also considered: Uric acid, creatinine, glycated hemoglobin, serum glucose, etc. All patients were divided into 5 groups according to the level of TG as a marker of residual risk (<1.7 mmol/l, ≥ 1.7 и < 2.3 mmol/l, ≥ 2.3 и < 5.6 mmol/l, ≥ 5.6 и < 10 mmol/l, ≥ 10 mmol/l).

Results. In 2021, the cohort became younger, and the proportion of women increased. The total prevalence of hypertriglyceridemia decreased from 26.2% in 2019 to 21.5% in 2021. Analysis of the changes from 2019 to 2021 in individual age groups with a step of 10 years (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70+ years) showed that the number of patients with higher TG levels decreased, except for the groups of 18-29, 60-69 and 70+ years. The triglyceride-glucose index lowered by 2021, and the difference remained significant after adjustment for sex and age ($p < 0,001$). Similarly, the average TG to HDL-C ratio decreased by 2021, and the difference remained significant after adjustment for patient sex and age ($p < 0,001$). The average HDL-C level increased through 2021, and the difference remained significant after the adjustment. LDL-C levels also increased significantly ($p < 0,001$). The number of patients with LDL-C cholesterol levels above 3 mmol/l increased.

Conclusion. This study shows quite interesting and yet difficult to explain trends in the lipid profile of patients who use private medical laboratories. LDL-C levels have increased, however, despite the improvement in HDL-C and TG levels, and the number of individuals with hypertriglyceridemia exceeds 20%, which requires further monitoring.

Keywords: dyslipidemia, COVID-19, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides.

Введение

Болезни системы кровообращения – ведущая причина смертности в России и большинстве стран мира. Одним из ключевых факторов патогенеза кардиоваскулярной патологии является нарушение липидного обмена [1]. Согласно заявлению Европейского общества кардиологов, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) считается основной причиной развития атеросклероза, а достижение его целевого уровня и есть критерий эффективности гиполипидемической терапии [2]. Кроме того, целый ряд исследований свидетельствует о значимости гипертриглицеридемии как распространенного нарушения липидного обмена (встречается, по разным источникам, у 10-20% взрослого населения) [3, 4], ответственного за

формирование остаточного или резидуального риска сердечно-сосудистых осложнений даже при успешном контроле уровня ХС-ЛНП. Так, метаанализ 61 исследования с включением 726 300 человек показал, что повышение уровня триглицеридов (ТГ) в диапазоне 1,7-2,25 ммоль/л увеличивало риск сердечно-сосудистой смерти на 15%, а при значениях более 2,3 ммоль/л – на 25%. При этом риск смерти от любых причин повышался на 9 и 20% соответственно [5].

Единственным доступным на сегодняшний день путем снижения сердечно-сосудистого риска является своевременное выявление дислипидемии и/или других факторов риска и их рациональная персонифицированная коррекция. Имеющиеся программы диспансеризации с целью скрининга на

наличие дислипидемии несовершенно, выявление липидных нарушений часто несвоевременное, маршрутизация отработана не полностью, следовательно, большая часть пациентов находится в зоне повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений, обеспечивая ежегодный прирост преждевременной смертности и заболеваемости вследствие атеросклеротического процесса любой локализации. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) лишь усугубила имеющуюся неблагоприятную ситуацию. Соблюдение режима самоизоляции привело к более редкой обращаемости за медицинской помощью, а инфицирование вирусом SARS-COV-2 существенно и негативно влияло как на течение атеросклероза и связанных с ним заболеваний, так и на уровни липидов крови [6]. В этой связи Национальное общество атеросклероза (НОА), Евразийская ассоциация терапевтов (ЕАТ), а также Лаборатория «ДНКМ» и Лаборатория «Новаскрин», объединились в консорциум по изучению динамики липидного профиля на территории Евразии на фоне пандемии.

Данная работа является первой частью серии исследований в этой области. Анализу была подвергнута анонимизированная база данных биохимических параметров общей численностью более 30 000 лиц. Целью настоящего исследования явилось изучение динамики липидного профиля в разных возрастных группах на основе анализа больших массивов данных частных лабораторий, расположенных на территории РФ, до и на фоне пандемии COVID-19.

Материал и методы

Выполнен поперечный анализ объединенной базы данных крупных частных лабораторий, расположенных на территории РФ. Всего было включено 31 519 пациентов старше 18 лет в двух срезах – за 2019 и 2021 гг. Медиана возраста в группе 2019 года составила 49 [38-62] лет, в группе 2021 года – 45 [35-57] лет. Проводился анализ параметров, отражающих липидный профиль пациентов, в том числе триглицериды (ТГ), ХС-ЛНП, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-нЛВП). Помимо этого учитывались и другие показатели биохимического анализа крови: мочевиная кислота, креатинин (с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гликированный гемоглобин (HbA1C), глюкоза и др. Все пациенты были разделены на 5 групп по уровню ТГ как маркера остаточного риска ($< 1,7$ ммоль/л, $\geq 1,7$ и $< 2,3$ ммоль/л, $\geq 2,3$ и $< 5,6$ ммоль/л, $\geq 5,6$ и < 10 ммоль/л, ≥ 10 ммоль/л).

Пациентам в различных группах также отдельно был рассчитан триглицерид-глюкозный (TuG) индекс по формуле: $\ln(\text{ТГ натощак}$

(мг/дл) \times глюкоза плазмы крови натощак (мг/дл)/2). Отдельно вычислялось соотношение ТГ и ХС-ЛВП по формуле: $\text{ТГ (мг/дл)} / \text{ХС-ЛВП (мг/дл)}$. Рассчитывали корреляционную взаимосвязь уровня ТГ натощак в указанных группах с такими показателями, как HbA1C и глюкоза крови натощак, уровень ХС-ЛВП и ХС-ЛНП.

Обработка данных осуществлялась с использованием статистических пакетов IBM SPSS Statistics 23 и R. В исследовании использовались исключительно непараметрические тесты, так как ни одна из исследуемых числовых переменных не имела нормального распределения на всей выборке (на основании графического анализа и критерия согласия Шапиро-Уилка). Сравнение независимых групп по числовым показателям проводилось с использованием критериев Манна-Уитни, в случае 3 и более групп – Краскела-Уоллиса. При сравнении групп по качественному признаку применялся критерий хи-квадрат. Анализ взаимосвязи двух числовых переменных осуществлялся использованием ранговой корреляции Спирмена. Для контроля ковариатов (в частности, разницы в половозрастной структуре пациентов 2019 г. и 2021 г.) использовалась линейная регрессия. Апостериорные сравнения проводились с применением поправки Бонферрони. Все гипотезы тестировались шестикратно: в рамках общей выборки + в рамках 5 отдельных групп по уровням ТГ ($< 1,7$ ммоль/л, $\geq 1,7$ и $< 2,3$ ммоль/л, $\geq 2,3$ и $< 5,6$ ммоль/л, $\geq 5,6$ и < 10 ммоль/л, ≥ 10 ммоль/л). Ряд переменных (СКФ, глюкоза, HbA1C) анализировались в двух вариациях: абсолютные значения и группы по стадиям показателей. В первом случае выявлялось общее движение показателя по популяции, во втором – изменение структуры популяции с точки зрения стадии заболевания/тяжести пациентов. Все сравнения проводились на уровне значимости $p=0,05$.

Результаты

Всего в исследование включены 31 519 человек, в первый срез 2019 г. вошли 8 569 лиц (60,71% женщин), во второй срез 2021 г. – 22 950 лиц (62,95% женщин). В таблице 1 представлены характеристики участников исследования, включенных в 2019 и 2021 гг. В 2021 году когорта лиц стала более молодой, увеличилась доля женщин. Так, отмечена динамика уровней глюкозы, HbA1C, ТГ, уровней ХС-ЛВП, ХС-ЛНП и других биохимических показателей. Произошло уменьшение среднего возраста лиц, сдававших лабораторные анализы в 2021 году. В 2021 г. увеличилась доля следующих возрастных групп: 18–24, 25–34, 35–44 лет, и, напротив, уменьшилась доля лиц в возрастных интервалах 55–64, 65–79 и старше 80 лет, что, вероятно, связано с соблюдением режима самоизоляции. Также практически по всем показателям, кроме креатинина, СКФ и показателя ХС-нЛВП, выявлены значимые различия в 2019 и 2021 гг.

Таблица 1. Характеристики участников исследования, включенных в 2019 и 2021 гг.

Показатель	Стандартные отклонения индекса массы тела (SCD)										Р-уровень Манна-Уитни
	2019 г.					2021 г.					
	n	Среднее	Медиана	Кварт. интервал	Интервал	n	Среднее	Медиана	Кварт. интервал	Интервал	
Возраст, годы	8569	50,62	49	38-62	18-95	22950	46,62	45	35-57	18-95	<0,001
ТГ, ммоль/л	8569	1,43	1,10	0,80-1,70	0-33,80	22950	1,32	1,08	0,76-1,58	0,17-20,36	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	7550	3,59	3,51	2,78-4,33	0,03-19,48	20000	3,67	3,59	2,93-4,31	0,51-10,75	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	7507	1,44	1,39	1,15-1,68	0,06-4,65	19732	1,56	1,52	1,27-1,80	0,31-4,19	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	5317	339,14	327	264-395	56-1382	15868	315,61	305,00	250-370	51-952	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	5671	86,25	79,80	70,50-91,60	35,50-1294,20	17562	82,54	79,70	71,10-91,00	21,00-1337,70	0,76
АСТ, Ед/л	6411	29,51	22,90	19,20-29,20	6,90-770,40	18960	26,06	22,10	18,40-27,40	3,70-953,60	<0,001
АЛТ, Ед/л	6752	28,96	20,70	14,90-31,05	0,50-807,60	19196	26,98	20,10	14,60-29,70	3,20-972,60	<0,001
Гликированный гемоглобин, %	2804	5,73	5,50	5,20-5,80	4,10-15,00	6264	5,50	5,30	5,00-5,60	3,20-17,10	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6096	5,67	5,30	4,90-5,80	0,20-47,50	17437	5,44	5,20	4,90-5,60	1,70-36,60	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	5671	86,54	88,26	75,69-100,19	3,06-139,01	17562	88,14	88,53	77,58-99,37	2,77-171,15	0,051
ХС-нелВП	7550	5,03	4,79	3,87-5,92	0,64-44,74	20000	4,99	4,77	3,88-5,82	1,27-23,48	0,29
Индекс ТГ/глюкоза	6093	0,94	0,91	0,71-1,13	-0,51-2,87	17437	0,89	0,86	0,67-1,08	-0,59-2,61	<0,001
Индекс ТГ/ХС-ЛВП	7504	1,19	0,84	0,52-1,38	0,1-39,3	19732	0,97	0,71	0,45-1,15	0,09-38,37	<0,001

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТГ – триглицериды.

Триглицериды

В таблице 2 отражено распределение участников исследования в зависимости от уровня ТГ: в динамике снизилось количество лиц в каждой из подгрупп, превышающих нормальное значение данного показателя, кроме интервала 5,6–10 ммоль/л (также выявлено снижение, но

статистически незначимое). Общее количество лиц с гипертриглицеридемией снизилось с 26,2% в 2019 г. до 21,5% в 2021 г.

Уровень ТГ также стал ниже: в динамике Ме 1,10 [0,80-1,70] и Ме 1,08 [0,76-1,58] соответственно для 2019 и 2021 гг., $p < 0,001$, значимость изменения сохранилась после корректировки на пол и возраст пациентов ($p < 0,003$). Интересно, что при этом

Таблица 2. Распределение участников исследования в зависимости от уровня триглицеридов

Триглицериды, ммоль/л	2019 г.	2021 г.	Р-уровень общий (хи-квадрат)	Р-уровни различий в пропорциях (Z-критерий)
<1,7	6328 (73,8%)	18023 (78,5%)	<0,001	<0,001
≥ 1,7 и < 2,3	1180 (13,8%)	2657 (11,6%)		<0,001
≥ 2,3 и < 5,6	976 (11,4%)	2105 (9,2%)		<0,001
≥ 5,6 и < 10	62 (0,7%)	137 (0,6%)		0,207
≥ 10	23 (0,3%)	28 (0,1%)		<0,004

уровень ТГ среди женщин оказался статистически ниже: Me 1,00 [0,70-1,45] против Me 1,25 [0,90-1,86] у мужчин, $p < 0,001$.

Следует отметить, что при анализе отдельных возрастных групп с шагом в 10 лет (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70+ лет) в динамике с 2019 по 2021 г. уменьшилось количество пациентов с более высокими значениями ТГ, кроме возрастных групп 18-29, 60-69 и 70+ лет (табл. 3), где различия между разными временными промежутками не было установлено.

В группе 30-39 лет в 2021 г. выросло количество пациентов с ТГ менее 1,7 ммоль/л и сократилось с ТГ от 2,3 до 5,6 ммоль/л.

Аналогичные изменения произошли для группы 40-49 лет. Пациенты 50-59 лет распределились в сторону увеличения ТГ менее 1,7 ммоль/л и сокращения группы ТГ от 1,7 до 2,3 ммоль/л и ТГ более 10 ммоль/л. В более старших возрастных группах различия между годами в распределении пациентов по уровню ТГ не оказались значимы.

Таблица 3. Динамика гипертриглицеридемии в разных возрастных группах

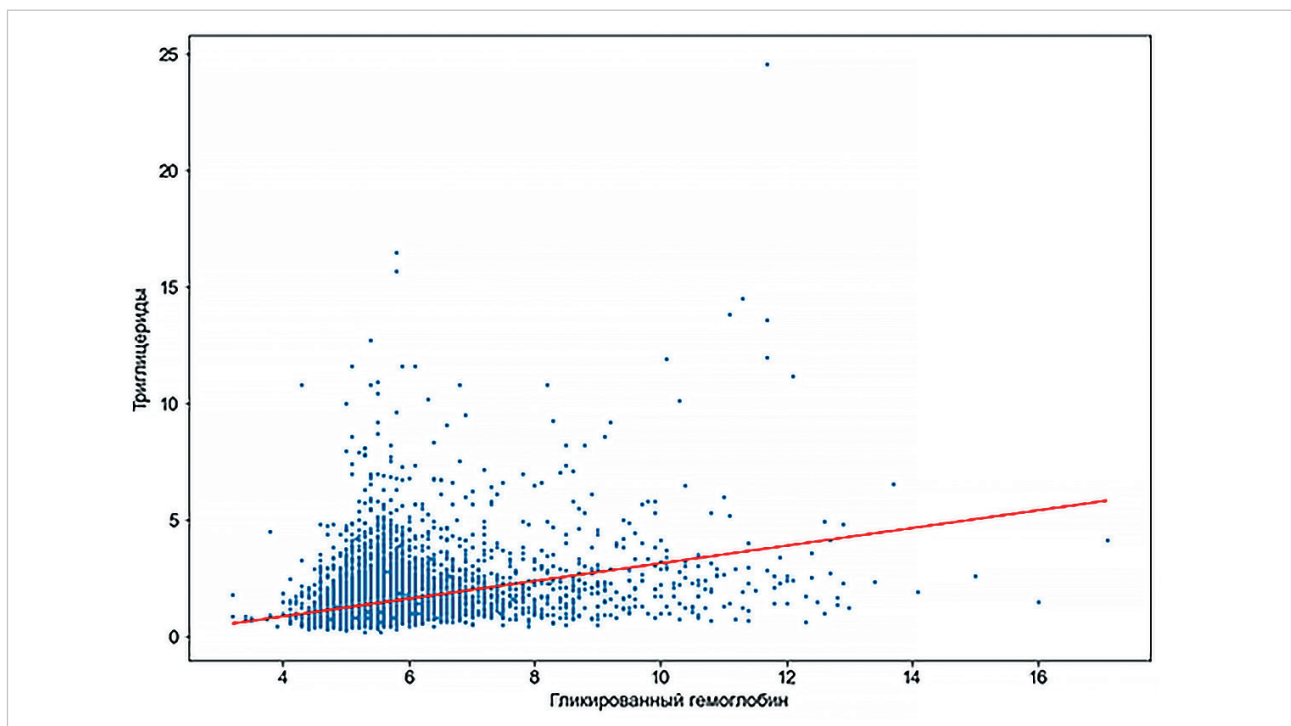
Возрастная группа, годы	Триглицериды >1,7 ммоль/л, % (n/n _{общ})		P (хи-квадрат)
	2019 г.	2021 г.	
18-29	10,3% (83/808)	9,2% (233/2526)	0,38
30-39	19,2% (321/1676)	15,2% (882/5787)	<0,001
40-49	25,6% (469/1835)	21,4% (1179/5513)	<0,001
50-59	33,7% (552/1636)	28,8% (1260/4382)	<0,001
60-69	33% (454/1377)	30,4% (910/2992)	0,09
70+	29,3% (362/1237)	26,5% (463/1750)	0,09

Также у пациентов были прослежены показатели углеводного обмена в связке с ТГ. В общей выборке в 2021 г. по сравнению с 2019 г. значимо выросла доля пациентов с показателем HbA1C менее 6,5%: с 88,7% до 92,1% ($p < 0,001$). Сократился и уровень HbA1C, значимость сохранилась после корректировки на пол и возраст пациентов: Me 5,50 [5,20-5,80] vs Me 5,30 [5,00-5,60], $p < 0,001$. Аналогичные изменения произошли при измерении

уровня гликемии. В целом отмечается снижение медианы показателей с 5,20 [4,90-5,60] до 5,10 [4,80-5,50], $p < 0,001$, с сохранением различий после корректировки на пол и возраст пациентов.

При этом в масштабах всей выборки сохранилась прямая связь уровней HbA1C и ТГ: коэффициент корреляции рангов = 0,394, $p < 0,001$ (рис. 1), а также взаимосвязь уровня ТГ и глюкозы крови (коэффициент корреляции рангов = 0,35, $p < 0,001$).

Рисунок 1. Взаимосвязь между уровнями триглицеридов и гликированного гемоглобина



Причем наиболее выраженной эта взаимосвязь была в группе с ТГ менее 1,7 ммоль/л (рис. 2).

Триглицерид-глюкозный индекс

Т_уG в 2021 г. стал ниже, чем в 2019 г., значимость различия сохранилась после корректировки на пол и возраст пациентов, $p < 0,001$ (рис. 3). В выделенных группах с разными показателями ТГ статистических различий между временными промежутками не выявлено.

Соотношение ТГ и ХС-ЛВП

В 2021 г. средний уровень индекса ТГ/ХС-ЛВП стал ниже (рис. 4), значимость различия сохранилась после корректировки на пол и возраст пациентов ($p < 0,001$). Данная динамика была сформирована пациентами с ТГ до 5,6 ммоль/л ($p < 0,001$), у пациентов с показателями ТГ более 5,6 ммоль/л значимых различий выявлено не было.

Рисунок 2. Взаимосвязь уровня глюкозы и триглицеридов

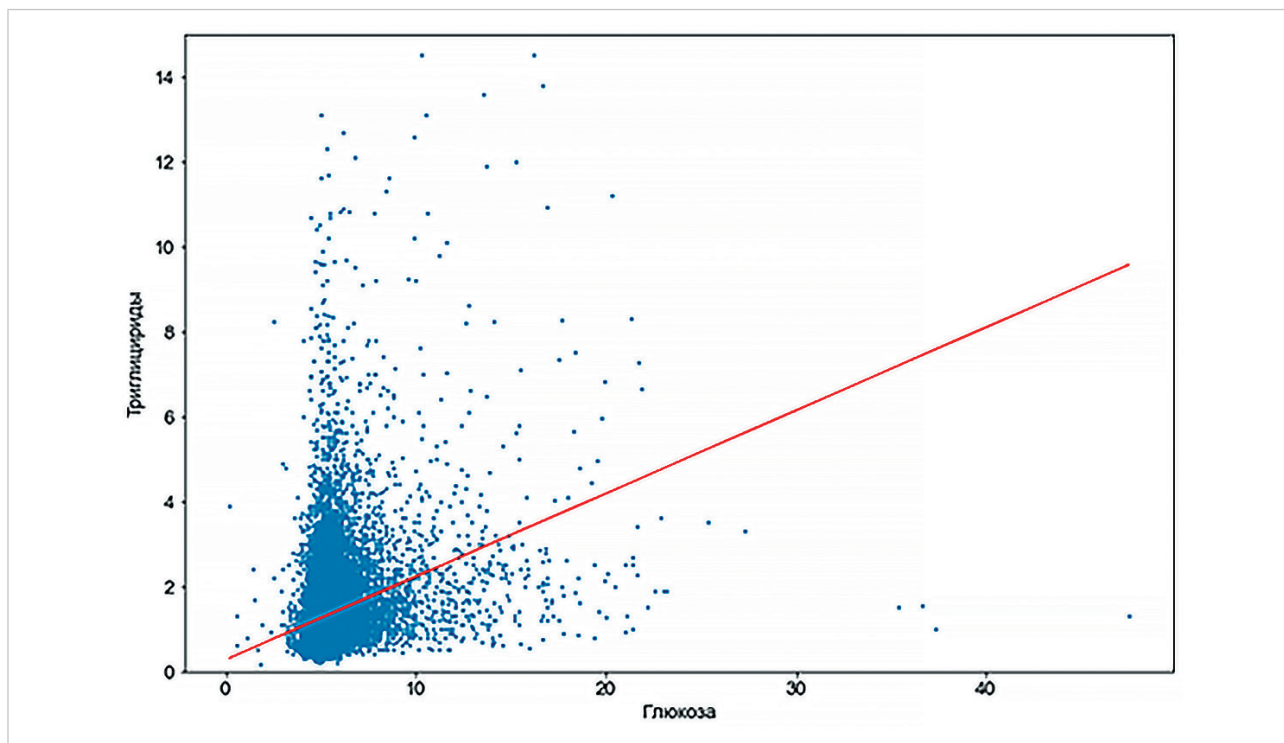


Рисунок 3. Средние уровни триглицерид-глюкозного индекса в сравнении между 2019 и 2021 годами

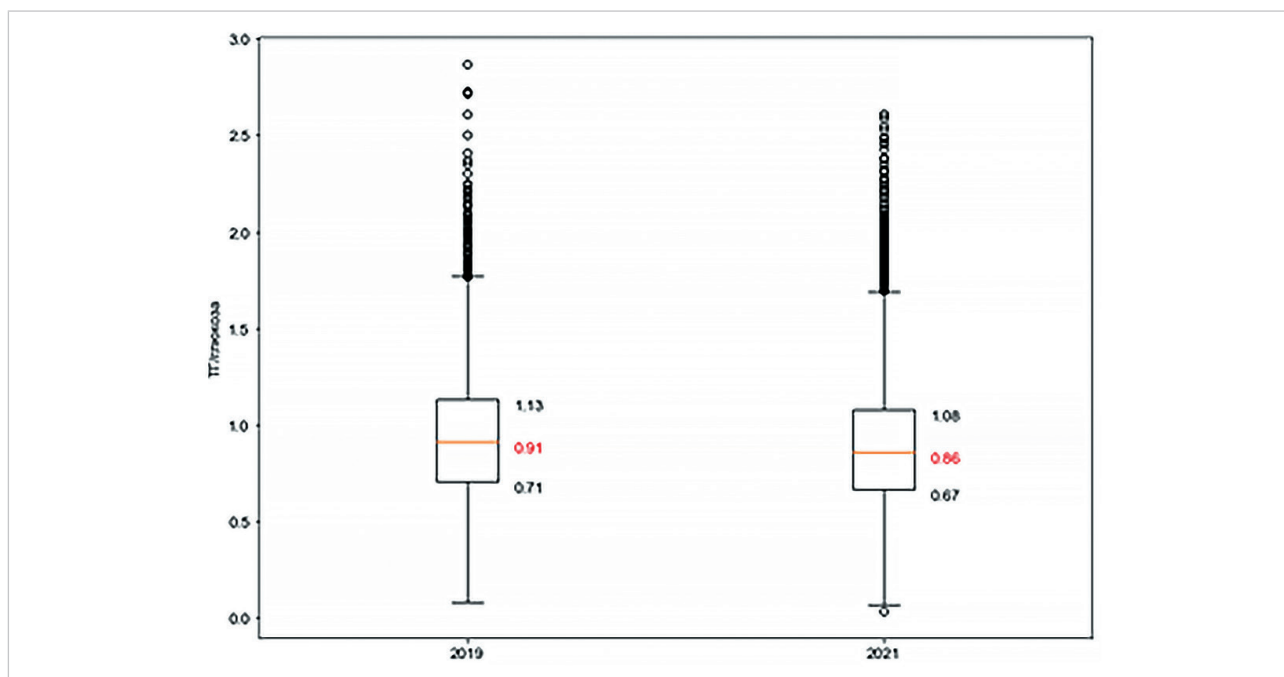
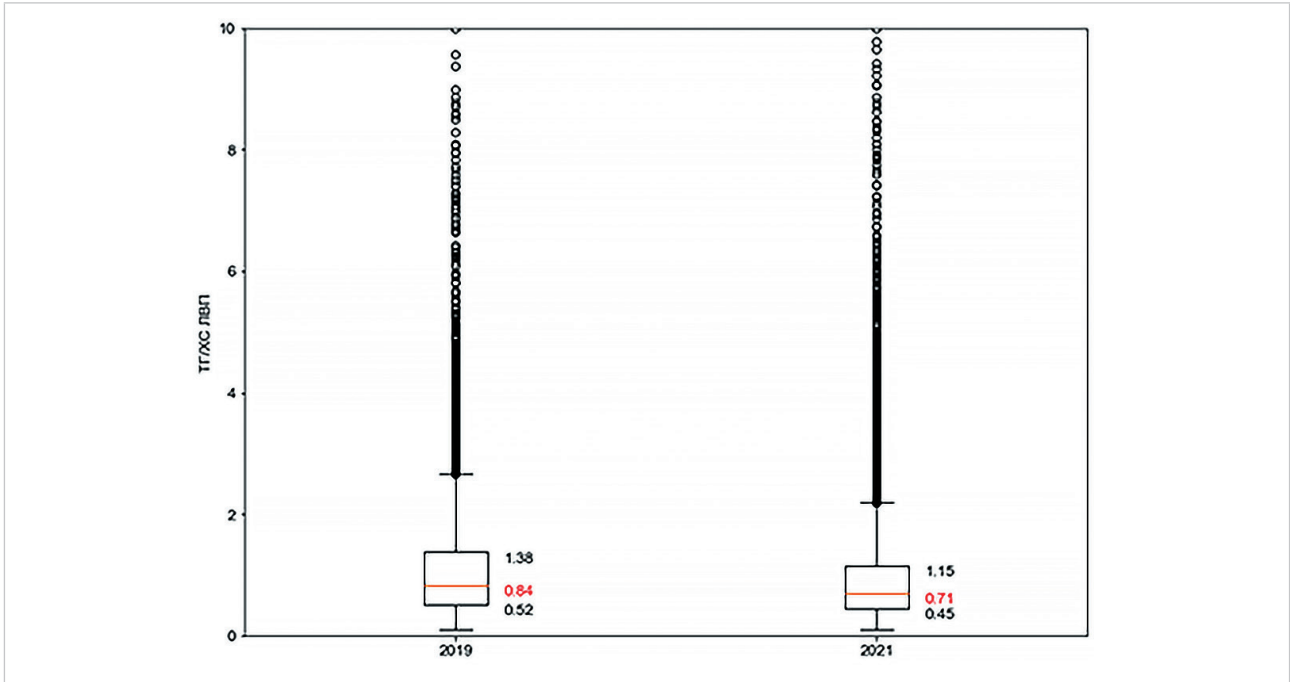


Рисунок 4. Средние уровни соотношения ТГ/ХС-ЛВП в популяции в сравнении между 2019 и 2021 гг.



Холестерин липопротеидов высокой плотности

В 2021 г. уровень ХС-ЛВП стал выше, значимость различия сохранилась после поправки на пол

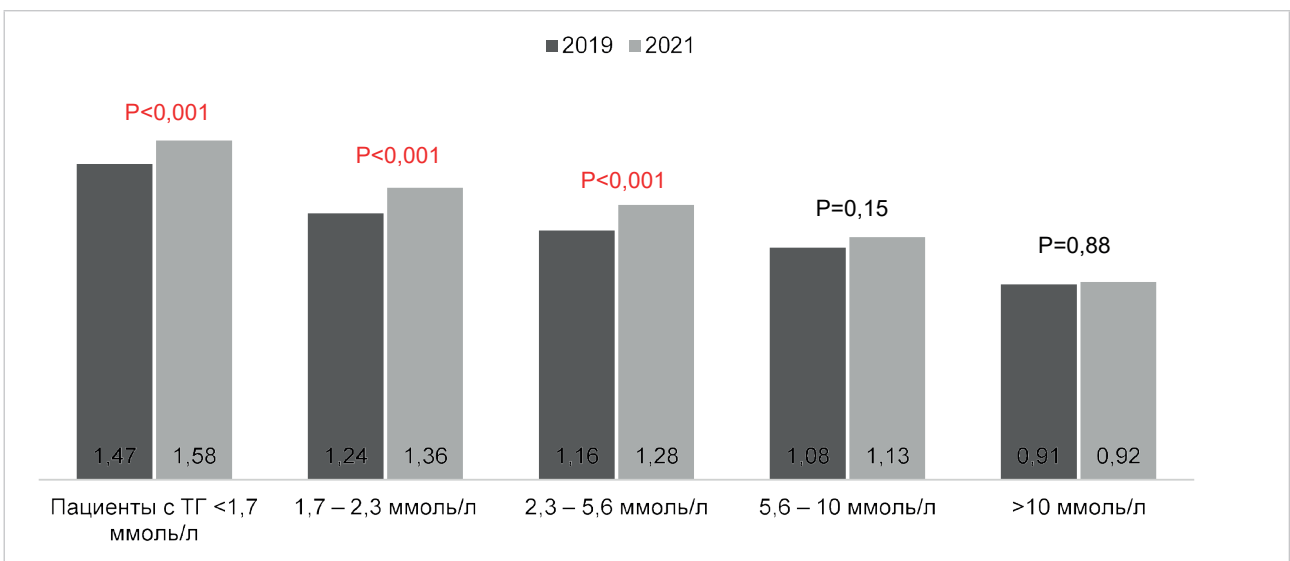
и возраст пациентов (табл. 4). Прирост уровней ХС-ЛВП наблюдался при уровне ТГ до 5,6 ммоль/л. При более высоких значениях такая динамика не отмечена (рис. 5).

Таблица 4. Сравнение уровня ХС-ЛВП между группами участников 2019 и 2021 гг.

ХС-ЛВП, ммоль/л	Среднее	Медиана	Кварт. интервал	Р-уровень (Манн-Уитни)	Скорректированный Р-уровень
2019	1,44	1,39	1,15-1,68	<0,001	<0,001
2021	1,56	1,52	1,27-1,80		

Примечание: ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Рисунок 5. Медианные уровни ХС-ЛВП в подгруппах с разными показателями ТГ



Примечание: * р-уровни критерия Манна-Уитни, ТГ – триглицериды.

Холестерин липопротеидов низкой плотности

В 2021 г. по сравнению с 2019 г. значимо возросли и уровни ХС-ЛНП, $p < 0,001$. Значимость изменения сохранилась после корректировки на пол и возраст пациентов (рис. 6). Также повысилось количество пациентов с уровнем ХС-ЛНП, превышающим 3 ммоль/л (табл. 5).

Следует отметить, что повышение ХС-ЛНП отмечено во всех группах, однако наиболее выраженное увеличение уровня ХС-ЛНП отмечено в группах, имевших ТГ более 2,3 ммоль/л (рис. 7).

ХС-нелВП

Динамика ХС-нелВП в общей выборке не отличалась по годам. Однако при анализе подгрупп было выявлено достоверное увеличение этого комбинированного показателя в подгруппе с уровнем ТГ 1,7-2,3 ммоль/л. Так, в 2021 г. средний уровень ХС-нелВП был значимо выше (+0,24 ммоль/л). Эффект оказался устойчивым после корректировок

на пол и возраст пациентов. За этот же период среди пациентов с ТГ между 1,7 и 2,3 ммоль/л уровень ХС-ЛНП вырос на 0,12 ммоль/л.

Обсуждение

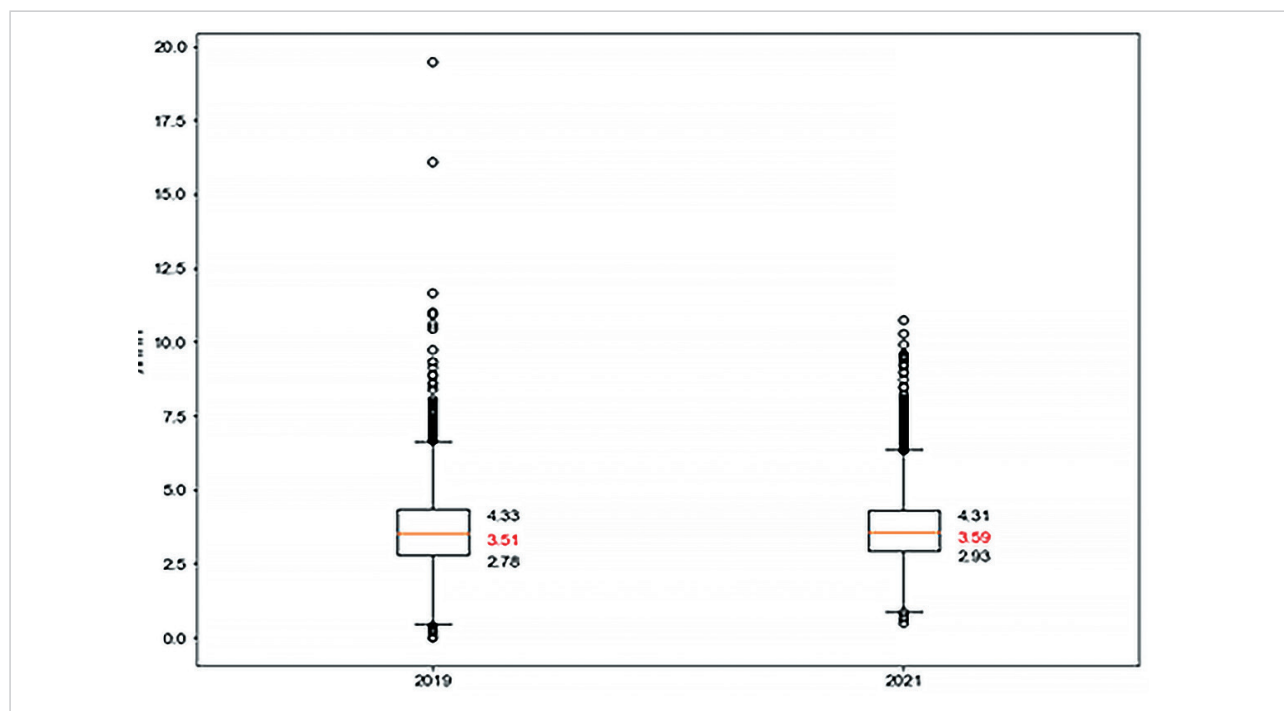
По данным NCEP-ATP III, нормальные уровни ТГ в плазме натощак составляют $< 1,7$ ммоль/л (< 150 мг/дл). Уровни ТГ натощак 1,7–2,25 ммоль/л (150–199 мг/дл) считаются умеренно повышенными, в то время как уровни ТГ натощак выше 2,26 ммоль/л (200 или 250 мг/дл) – повышенными, а уровни ТГ натощак выше 5,65 ммоль/л (500 мг/дл) – высокими. Гипертриглицеридемия может быть первичной и вторичной. Первичная гипертриглицеридемия имеет наследственную предрасположенность, вторичная – ассоциируется в первую очередь с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, гипотиреозом, хронической болезнью почек, неалкогольной жировой болезнью печени, злоупотреблением алкоголем, миеломной болезнью, лимфомой, системной красной волчанкой.

Таблица 5. Сравнение уровня ХС-ЛНП между группами участников 2019 и 2021 гг.

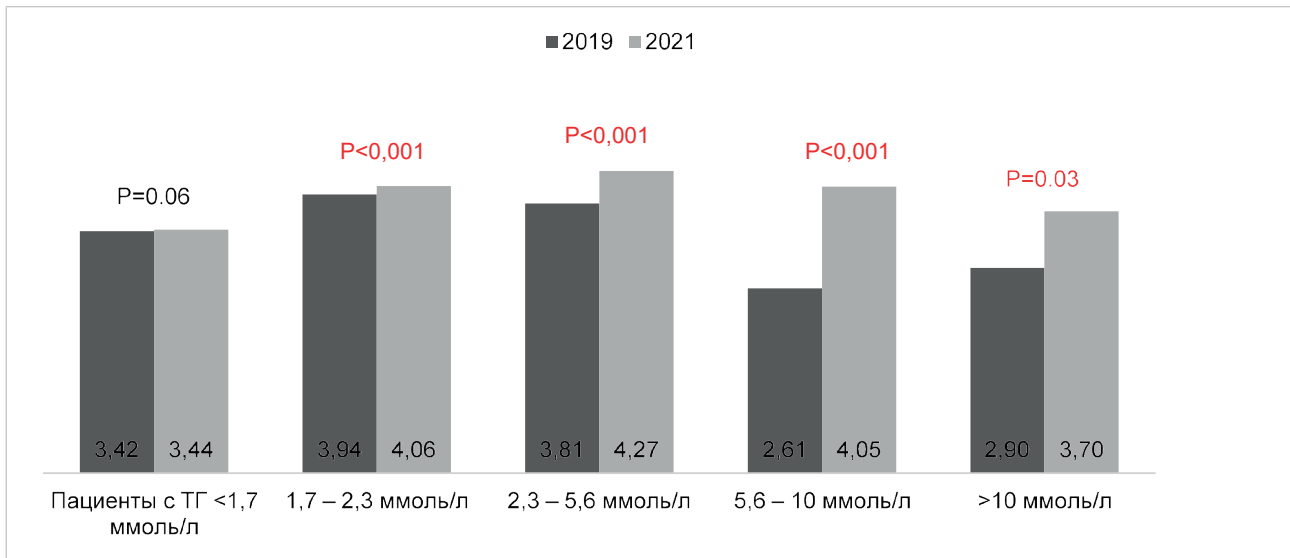
Показатели ХС-ЛНП	2019	2021	P-уровень
≤ 3 ммоль/л	2443 (32,4%)	5491 (27,5%)	$< 0,001$
> 3 ммоль/л	5107 (67,6%)	14509 (72,5%)	

Примечание: ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рисунок 6. Средние уровни ХС-ЛНП в популяции в сравнении между 2019 и 2021 гг.



Примечание: ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рисунок 7. Медианные уровни ХС ЛНП в подгруппах с разными показателями ТГ.

Примечание: * p-уровни Критерия Манна-Уитни, ТГ – триглицериды.

Развитие гипертриглицеридемии является многофакторным процессом и включает в себя:

- генетические причины (первичная гипертриглицеридемия): синдром семейной холостеремии, врожденная генерализованная липодистрофия, семейная гипертриглицеридемия, семейная комбинированная гиперлипидемия и др.;

- повышенную продукцию и/или нарушение клиренса липопротеинов, богатых ТГ;

- наличие сопутствующей патологии: ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая болезнь почек, хронические заболевания печени, некоторые аутоиммунные состояния и др.;

- прием лекарственных средств: диуретики, бета-адреноблокаторы, оральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, цитостатики и др.;

- чрезмерное потребление алкоголя, продуктов, богатых насыщенными жирными кислотами и/или с высоким гликемическим индексом.

В популяции Евразии распространенность смешанной (атерогенной) дислипидемии остается высокой, а уровни остаточного риска сохраняются нескорректированными [7]. Пандемия COVID-19 на основании имеющихся научных данных должна лишь усугубить эту ситуацию. Несмотря на серию работ, оценивающих рост впервые диагностированных сердечно-сосудистых (СС) заболеваний на фоне пандемии [8, 9], роль и вклад смешанной или атерогенной дислипидемии не подвергались отдельному изучению в масштабах больших выборок пациентов.

Для оценки тренда изменения липидного профиля в популяции был использован анализ большого массива данных частных лабораторий крупных городов. Сравнивались: срез 2019 года, когда число инфицированных SARS-CoV-2 заведомо было равно нулю, и срез 2021 года, когда значимая часть населения этих городов перенесла инфицирование, в том числе бессимптомно. За период исследования

завершилось несколько волн пандемии, последовательно вызванных штаммами Ancestral, Alpha, Beta, Gamma, Delta. Известно, что штамм Delta провоцировал наиболее тяжелую воспалительную реакцию и долгосрочные неблагоприятные последствия для сердечно-сосудистой системы. Также менялись подходы к терапии, что влияло на клиническое течение и исходы заболевания [10]. Все лица были разделены на группы по уровню ТГ, что позволило изучить динамику липидного профиля, опираясь на значения резидуального риска. Вторым доводом в пользу подобного разделения явились противоречивые данные о нейтральном влиянии исходного уровня ТГ на прогноз при инфицировании SARS-CoV-2 в отличие от уровня ХС-ЛНП [11-13], и в данной работе факт инфицирования не учитывался, но необходимо помнить о том, что в 2021 году часть пациентов перенесла COVID-19 с частотой, скорее всего близкой к частоте в типичной российской популяции.

Анализируя полученные данные, предполагается, что на динамику значений липидного профиля на фоне пандемии могли влиять не только перенесенная инфекция, но и/или ограничение доступа к медицинской помощи на фоне режима изоляции и карантинных мер. Потенциальными факторами в период изоляции могли стать злоупотребление алкоголем, гиподинамия, несоблюдение диетических рекомендаций [14, 15]. Однако уточнение этих факторов не представляется возможным в рамках данной работы.

По результатам проведенного исследования можно отметить, что фактически количество лиц в разных возрастных группах, требующих коррекции резидуального риска уменьшилось за период 2020-2021 гг. Анализ данных позволяет проследить положительный тренд, несмотря на начальную гипотезу в отношении липидного профиля. Было отмечено,

что ТГ в популяции в целом снизились (с поправками на возраст и пол), даже с учетом отсутствия различий между показателями в 2019 и 2021 гг. в возрастных группах 18-29, 60-69 и 70+ лет отрицательной значимой динамики установлено не было. Глюкоза, HbA1C и ТГ положительно коррелировали друг с другом, а также с возрастом и мужским полом. Эти данные не противоречат классическим представлениям о различиях в уровнях ТГ в зависимости от пола и возраста: уровни ТГ выше у пожилых людей по сравнению с молодыми [16, 17]. Нехарактерные изменения выявлены в группе с повышенным уровнем ТГ 2,3-5,6 ммоль/л, где уменьшилась доля женщин и пропорционально увеличилась доля мужчин. Однако это может быть связано с аудиторией частных медицинских центров, которая, по данным нашего исследования, стала более молодой с увеличением доли женщин в структуре. Несмотря на выявленную общую положительную динамику, по-прежнему количество лиц с гипертриглицеридемией превышает 20%, что требует дальнейшего наблюдения и медикаментозной коррекции при необходимости.

Интересна динамика других показателей липидного профиля, которая касалась повышения уровня ХС-ЛВП и ХС-ЛНП в популяции в динамике на фоне пандемии COVID-19. В работе Chidambaram V. и соавт. наблюдалось снижение уровней ХС-ЛВП, ХС-ЛНП и общего холестерина в период инфицирования SARS-CoV-2, которые, однако, через 6 месяцев после реконвалесценции вернулись к исходным показателям, а уровни ТГ существенно не менялись в течение 261 дня наблюдения в среднем [18]. В недавнем когортном исследовании (51 919 участников) по наблюдению за риском возникновения дислипидемий в течение 1 года после перенесенной COVID-19 было показано, что риск повышения общего ХС увеличивался на 26% по сравнению с группой контроля, ТГ – на 27%, ХС-ЛНП – на 24% и риск снижения ХС-ЛВП – на 20%. Аналогичные результаты были получены при сравнении с историческим контролем. Риски исходов увеличивались ступенчато, в соответствии с тяжестью острой фазы инфекции COVID-19 [19]. Других работ по наблюдению липидного профиля в период НКИ найдено не было. Выявленные изменения требуют динамического контроля в течение времени у профильных специалистов и потенциально при сохраняющейся динамике повышения уровня ХС-ЛНП могут привести к более раннему формированию метаболического синдрома, быстрой прогрессии атеросклеротического процесса среди и мужчин, и женщин, требующей раннего медикаментозного контроля уровней липидов [20]. Повышение ХС-ЛНП предположительно вызвано долей пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2, и требует дальнейшего изучения. По имеющимся данным, этот механизм может быть вызван воспалением и активацией инфламматомы NLRP3 вирусом SARS-CoV-2, а также потенциальным применением терапии глюкокортикостероидами [21]. Несмотря на ограниченное

количество представленных в литературе данных о влиянии перенесенного COVID-19 на изменения уровней ХС-ЛНП хорошо изучена чрезмерная активация инфламматомы NLRP3 на фоне COVID-19 [22-24], как и ее роль в прогрессии атеросклеротического процесса [25, 26].

Объяснить тенденцию к росту ХС-ЛВП в рамках данной работы не представляется возможным. Однако более высокие значения ХС-ЛВП и снижение показателей ТГ приводят к уменьшению соотношения ТГ/ХС-ЛВП, что также прослеживалось в проведенном исследовании. В литературе представлены данные по тенденции к росту сердечно-сосудистого риска именно при повышении значений данного соотношения [27, 28]. Несмотря на серию ограничений поперечного анализа, выявленное изменение тренда липидного профиля в популяции крупных городов среди лиц, посещающих частные лаборатории, невозможно отнести к однозначному мнению в отношении повышения сердечно-сосудистого и резидуального рисков.

В исследованиях, проведенных ранее, установлено, что более высокий индекс TuG связан с повышением шанса субклинического атеросклероза и увеличения жесткости артерий, индекс TuG может использоваться как независимый предиктор повышенного риска развития вышеописанных патологий [29, 30]. Данные, полученные в нашем исследовании, продемонстрировали снижение индекса TuG в целом, но без изменений в динамике в группах с разными значениями ТГ.

Ограничения исследования. Все выводы получены исключительно на популяции пациентов, посещающих частные медицинские лаборатории, и не могут быть напрямую экстраполированы на всю популяцию кардиологических пациентов стран Евразии. Исследование ограничено 2020-2021 гг. пандемии и не учитывало изменения, потенциально сопровождающие волну, вызванную штаммом Omicron. В исследовании не учитывался факт перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и/или факт вакцинации от него. Масштабы работы ограничены одной страной, находящейся в зоне очень высокого сердечно-сосудистого риска согласно данным шкалы SCORE2.

Заключение

Таким образом, данное исследование показывает достаточно интересные и пока труднообъяснимые тенденции в изменении липидного профиля пациентов, посещающих частные медицинские лаборатории. Значительное снижение среднего возраста пациентов отражает не только клиническую (можно предположить, что чаще обращались амбулаторные пациенты с легким течением новой коронавирусной инфекции, в то время как более тяжелые пациенты старшей возрастной группы госпитализировались в стационары), но и экономическую тенденцию. Однако, несмотря на положительную динамику

в отношении ХС-ЛВП и ТГ, показатели ХС-ЛНП увеличились, а число лиц с выявленной гипертриглицеридемией превышает 20%, что требует дальнейшего наблюдения.

Conflict of interest

No conflict of interest declared.

Конфликт интересов

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

Список литературы / References

1. Boytsov SA, Demkina AE, Oschepkova EV, Dolgusheva YuA. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya*. 2019;59(3):53-59. In Russian. (Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-59). doi: 10.18087/cardio.2019.3.10242.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, et al. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Prophylactic medicine*. 2016;19(1):15-23. In Russian. (Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15-23). doi: 10.17116/profmed201619115-23.
4. Parhofer KG, Laufs U. The Diagnosis and Treatment of Hypertriglyceridemia. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(49):825-832. doi: 10.3238/arztebl.2019.0825.
5. Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, Chen YM. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids Health Dis*. 2013;12:159. doi: 10.1186/1476-511X-12-159.
6. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Belenkov YuN, Konradi AO, Lopatin YuM, et al. Lipid profile in hospitalized patients with COVID-19 depending on the outcome of its acute phase: data from the international registry "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 infection survivors". *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5042. In Russian. (Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Анализ показателей липидного спектра у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода острого периода инфекции по данным международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2». *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5042). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5042.
7. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations, VII revision. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7-42. In Russian. (Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-42). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
8. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Belenkov YuN, Konradi AO, Lopatin YuM, et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. In Russian. (Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708.
9. Hessami A, Shamsbirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;46:382-391. doi: 10.1016/j.ajem.2020.10.022.
10. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Belenkov YuN, Konradi AO, Lopatin YuM, et al. Analysis of the impact of comorbid cardiovascular pathology on the course and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients during the first and second waves of the pandemic in the Eurasian region. *Kardiologiya*. 2022;62(12):38-49. In Russian. (Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Анализ влияния коморбидной сердечно-сосудистой патологии на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в первую и вторую волну пандемии в Евразийском регионе. *Кардиология*. 2022;62(12):38-49). doi: 10.18087/cardio.2022.12.n2125.

11. Zinellu A, Paliogiannis P, Fois AG, Solidoro P, Carru C, Mangoni AA. Cholesterol and Triglyceride Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression. *Front Public Health*. 2021;9:705916. doi: 10.3389/fpubh.2021.705916.
12. Wu B, Zhou JH, Wang WX, Yang HL, Xia M, Zhang BH, et al. Association Analysis of Hyperlipidemia with the 28-Day All-Cause Mortality of COVID-19 in Hospitalized Patients. *Chin Med Sci J*. 2021;36(1):17-26. doi: 10.24920/003866.
13. Kowalska K, Sabatowska Z, Forycka J, M ynarska E, Franczyk B, Rysz J. The Influence of SARS-CoV-2 Infection on Lipid Metabolism-The Potential Use of Lipid-Lowering Agents in COVID-19 Management. *Biomedicines*. 2022;10(9):2320. doi: 10.3390/biomedicines10092320.
14. Freiberg A, Schubert M, Romero Starke K, Hegewald J, Seidler A. A Rapid Review on the Influence of COVID-19 Lockdown and Quarantine Measures on Modifiable Cardiovascular Risk Factors in the General Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(16):8567. doi: 10.3390/ijerph18168567.
15. Lippi G, Henry BM, Bovo C, Sanchis-Gomar F. Health risks and potential remedies during prolonged lockdowns for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl)*. 2020;7(2):85-90. doi: 10.1515/dx-2020-0041.
16. Spittler KM, Davies BSJ. Aging and plasma triglyceride metabolism. *J Lipid Res*. 2020;61(8):1161-1167. doi: 10.1194/jlr.R120000922.
17. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA*. 2005;294(14):1773-1781. doi: 10.1001/jama.294.14.1773.
18. Chidambaram V, Kumar A, Majella MG, Seth B, Sivakumar RK, Voruganti D, et al. HDL cholesterol levels and susceptibility to COVID-19. *eBioMedicine*. 2022;82:104166. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104166.
19. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):120-128. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00355-2.
20. Marston NA, Giugliano RP, Im K, Silverman MG, O'Donoghue ML, Wiviott SD, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 2019;140(16):1308-1317. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998.
21. Tang Y, Hu L, Liu Y, Zhou B, Qin X, Ye J, et al. Possible mechanisms of cholesterol elevation aggravating COVID-19. *Int J Med Sci*. 2021;18(15):3533-3543. doi: 10.7150/ijms.62021.
22. Freeman TL, Swartz TH. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:1518. doi: 10.3389/fimmu.2020.01518.
23. Zhao N, Di B, Xu LL. The NLRP3 inflammasome and COVID-19: Activation, pathogenesis and therapeutic strategies. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;61:2-15. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.06.002.
24. Lypcz-Reyes A, Martinez-Armenta C, Espinosa-Velázquez R, Vázquez-Córdenas P, Cruz-Ramos M, Palacios-Gonzalez B, et al. NLRP3 Inflammasome: The Stormy Link Between Obesity and COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:570251. doi: 10.3389/fimmu.2020.570251.
25. Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2018;122(12):1722-1740. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311362.
26. Hoseini Z, Sepabvand F, Rashidi B, Sabebkar A, Masoudifar A, Mirzaei H. NLRP3 inflammasome: Its regulation and involvement in atherosclerosis. *J Cell Physiol*. 2018;233(3):2116-2132. doi: 10.1002/jcp.25930.
27. Chen Y, Chang Z, Liu Y, Zhao Y, Fu J, Zhang Y, et al. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and cardiovascular events in the general population: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(2):318-329. doi: 10.1016/j.numecd.2021.11.005.
28. Azarpazhoob MR, Najafi F, Darbandi M, Kiarasi S, Oduyemi T, Spence JD. Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio: A Clue to Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Severe Atherosclerosis. *Lipids*. 2021;56(4):405-412. doi: 10.1002/lipd.12302.
29. Yang K, Liu W. Triglyceride and Glucose Index and Sex Differences in Relation to Major Adverse Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Without Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:761397. doi: 10.3389/fendo.2021.761397.
30. Sajdeya O, Beran A, Mbanna M, Albarbi A, Burmeister C, Abubelwa Z, et al. Triglyceride Glucose Index for the Prediction of Subclinical Atherosclerosis and Arterial Stiffness: A Meta-analysis of 37,780 Individuals. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(12):101390. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101390.



Факторы риска, показатели липидного профиля и гиполипидемическая терапия у пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска: данные регистра Атеростоп

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0005

© И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес, С.А. Бойцов

ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Игорь Владимирович Сергиенко – ORCID 0000-0003-1534-3965; Алексей Аркадьевич Аншелес – ORCID 0000-0002-2675-3276; Сергей Анатольевич Бойцов – ORCID 0000-0001-6998-8406. Факторы риска, показатели липидного профиля и гиполипидемическая терапия у пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска: данные регистра Атеростоп. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;2(51):43-53. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0005.

Абстракт

Цель. Анализ трехлетних результатов работы калькулятора-регистра Атеростоп для комплексной оценки сердечно-сосудистого риска.

Материал и методы. В одномоментном исследовании у 4583 пациентов Российской популяции проведен анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, показателей липидного профиля, применяемой гиполипидемической терапии с использованием программного продукта – калькулятора-регистра Атеростоп, разработанного в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Результаты. Среди пользователей калькулятора Атеростоп мобильной версией приложения воспользовались 69,4%, веб-версией – 31,6%, 34,4% пациентов относились к категории очень высокого или экстремального риска. Основными факторами риска являлись артериальная гипертония (55,0%), дислипидемии (уровень ОХС >5,0 ммоль/л – 60,1%, уровень ХС-ЛНП >4,9 ммоль/л – 15,6%, сочетание АГ и уровня ОХС >5,0 ммоль/л отмечалось у 32,9% пациентов), курение (21,8%), сахарный диабет (15,9%). Ожирение диагностировано у 28,5% пациентов, ИБС – у 17,6%. Гиполипидемическую терапию принимали 13,0% пациентов. Лишь от 2 до 4% пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска достигли целевых уровней ХС-ЛНП.

Заключение. Полученные с помощью калькулятора Атеростоп данные позволяют изучить распространенность факторов риска, параметры липидного профиля и эффективность гиполипидемической терапии в группах пациентов различного сердечно-сосудистого риска. Продемонстрировано низкое достижение целевых уровней ХС-ЛНП у пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска.

Ключевые слова: атеросклероз, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, достижение целевого уровня ХС-ЛНП, регистр пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска.

Risk factors, lipid profile indicators and hypolipidemic therapy in patients of various categories of cardiovascular risk: the results of the Aterostop registry

© I.V. Sergienko, A.A. Ansheles, S.A. Boytsov

“National medical research Centre of cardiology named after academician E.I. Chazov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Summary

Objective. Analysis of the three-year results of the use of the Aterostop registry calculator for a comprehensive assessment of cardiovascular risk.

Material and methods. In a one-point study, 4583 patients of the Russian population were analyzed for risk factors for cardiovascular diseases, lipid profile indicators, used hypolipidemic therapy using a self-developed software Aterostop calculator.

Results. Among the users of our CV risk calculator, 69.4% used the mobile app and 31.6% used the web version. 34.4% of patients were in the categories of very high or extreme risk. The main risk factors were arterial hypertension (55.0%), dyslipidemia (total cholesterol level >5.0 mmol/l – 60.1%, LDL-C level >4.9 mmol/l – 15.6%, combination of hypertension and total cholesterol >5.0 mmol/l was observed in 32.9% patients), smoking (21.8%), diabetes (15.9%). Obesity was present in 28.5% of patients, ischemic heart disease – in 17.6%. Hypolipidemic therapy was prescribed to 13.0% of patients. Only 2 to 4% of patients of high, very high and extreme risk reached the LDL-C target levels.

Conclusion. Among the users of our CV risk calculator, 31.6% used the web version and 69.4% used the mobile app. The data obtained using the Aterostop calculator can be used to study the prevalence of risk factors, lipid profile parameters and the effectiveness of hypolipidemic therapy in patients groups of various cardiovascular risk. The low achievement of LDL-C target levels in patients of high, very high and extreme risk was demonstrated.

Keywords: atherosclerosis, risk factors for cardiovascular diseases, achievement of LDL-C target level, register of patients of different cardiovascular risk categories.

Введение

Смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации имеет ряд особенностей. В частности, это очень большая региональная вариабельность за счет социально-демографических различий, включая соотношение городского и сельского населения, возможности финансирования и удаленность крупных населенных пунктов от областных центров. Уровень внебольничной смертности в России в 3–5 раз превышает таковой в странах Западной Европы и Северной Америки, при этом средний возраст смерти россиян на 8–12 лет меньше. 67% смертей происходит вне стационаров, главным образом вследствие недостаточного уровня санитарного просвещения, что является причиной позднего обращения за медицинской помощью при жизнеугрожающих состояниях. Кроме того, смертность мужчин намного выше (в большинстве регионов – в 1,8 раза), чем женщин, при этом очень высок уровень смертности мужчин в возрасте 40–59 лет [1, 2].

Изучение причин сложившейся ситуации является важнейшей задачей отечественной кардиологии. Важная составляющая данного процесса – создание регистров пациентов с болезнями системы кровообращения, которые ставят целью скрупулезное выявление наиболее значимых факторов риска (ФР) и поиск оптимальных путей борьбы с ними [3]. Наряду с известными Российскими регистрами ранее нами были получены первые результаты обработки базы данных, полученной с помощью регистра, реализованного в виде программного продукта широкого пользования – калькулятора

сердечно-сосудистого риска Атеростоп (Aterostop) [4]. В настоящей статье представлены данные, описывающие пациентов пяти категорий сердечно-сосудистого риска с акцентом на ФР, состояние липидного профиля, проводимую гиполипидемическую терапию (ГЛТ) и достижение целевых уровней (ЦУ) холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), полученные с помощью калькулятора Атеростоп с 2019 по 2022 гг.

Цель

Оценка частоты факторов риска (ФР), показателей липидного профиля, частоты назначения и эффективности гиполипидемической терапии у пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска среди пользователей калькулятора-регистра Атеростоп.

Материал и методы

Калькулятор Атеростоп является программным продуктом, разработанным нами с целью предоставить простой и достоверный инструмент для оценки сердечно-сосудистого риска, который был бы пригоден для использования как врачами (терапевтами и кардиологами), так и пациентами по рекомендации врача [5]. Приложение позволяет проводить комплексную оценку сердечно-сосудистого риска, информировать о достижении ЦУ ХС-ЛНП, предоставлять рекомендации по модификации ГЛТ. Другой важной целью разработки приложения являлось повышение уровня информированности населения о своем риске сердечно-сосудистых

осложнений (ССО) и важности нормализации показателей липидного профиля [6].

Регистр Атеростоп представляет собой пополняемую таблицу с результатами анкетирования всех лиц старше 18 лет, воспользовавшихся приложением с целью оценки своего сердечно-сосудистого риска. Приложение-калькулятор представляет собой обезличенную форму с простым и понятным интерфейсом, включающую данные анамнеза и ряд количественных показателей. Форма заполнялась врачами первичного звена при амбулаторном приеме пациентов, допускалось заполнение формы пациентом с целью самостоятельного контроля. Введенные параметры и результаты расчетов, выполненных калькулятором Атеростоп, автоматически заносятся в единую базу данных, доступную для скачивания и анализа руководителями и разработчиками проекта. Большинство полей ввода данных было облигатным, то есть при отсутствии данных в этих полях расчет риска не мог быть произведен. В форме реализована функция валидации данных, не позволяющая вносить заведомо неправильные параметры.

Форма калькулятора Атеростоп состоит из ряда полей, в том числе пол, возраст, вес, рост, наследственность, курение, окружность талии, наличие ишемической болезни сердца, перенесенный инфаркт миокарда, перенесенный инсульт, проведение эндоваскулярного лечения, коронарного шунтирования, операции на периферических артериях, сахарный диабет, стеноз артерии более 50%, наличие артериальной гипертонии, показатели АД, наличие хронической болезни почек, уровень ХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС-ЛНП $\geq 5,0$ ммоль/л в анамнезе, показатели ХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, триглицеридов, ферментов печени, креатинина.

Расчет категории сердечно-сосудистого риска проводился в соответствии с текущими Российскими и зарубежными рекомендациями, согласно которым у пациента в первую очередь определяется наличие патологий и/или вмешательств, которые исключают возможность использования шкалы SCORE [7]. К категории экстремального риска относили пациентов, перенесших два сердечно-сосудистых осложнения и более в течение 2 лет, несмотря на оптимальную ГЛТ и/или достигнутый уровень ХС-ЛНП $< 1,4$ ммоль/л. К категории очень высокого риска относили пациентов хотя бы с одним из следующих признаков: документированное атеросклеротическое ССЗ, клинически или по результатам обследования, включая перенесенный ОКС, стабильную стенокардию, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/транзиторную ишемическую атаку, поражения периферических артерий, атеросклеротическое ССЗ по данным обследований – значимая АСБ (стеноз $> 50\%$), сахарный диабет (СД) + поражение органов-мишеней, ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью > 20 лет, выраженная хроническая болезнь почек (ХБП) с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²,

СГХС в сочетании с атеросклеротическим ССЗ или с ФР. К категории высокого риска относили пациентов хотя бы с одним из следующих признаков: значимо выраженный ФР (ХС > 8 ммоль/л и/или ХС-ЛНП $> 4,9$ ммоль/л и/или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.), СГХС без ФР, СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с наличием ФР, умеренная ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м², гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) $> 25-49\%$). К категории умеренного риска относили пациентов моложе 35 лет с СД 1 типа, моложе 50 лет с СД 2 типа, с длительностью СД < 10 лет без поражения органов-мишеней и ФР. В случае отсутствия вышеперечисленных признаков расчет категории риска проводился по шкале SCORE.

По результатам расчета параметров пользователю выводится один из следующих вариантов вероятности жизнеугрожающего сердечно-сосудистого осложнения в ближайшие 10 лет: низкий риск ($< 1\%$); умеренный риск (1-4%), высокий риск (5-9%), очень высокий риск (10-45%), экстремальный риск ($> 45\%$) и целевые уровни ХС-ЛНП: $\leq 3,0$ ммоль/л; $\leq 2,6$ ммоль/л; $\leq 1,8$ ммоль/л; $\leq 1,4$ ммоль/л; $\leq 1,4$ (оптимально – $\leq 1,0$ ммоль/л) соответственно. На основании этих данных предлагается модификация ГЛТ с предупреждением об изменении терапии только согласно рекомендациям лечащего врача [8].

Приложение реализовано в виде кроссплатформенного интернет-ресурса (URL: <https://aterostop.ru/calculator/>), находящегося в открытом доступе, а также в виде бесплатного (freeware) мобильного приложения Атеростоп, устанавливаемого на любое устройство под управлением операционных систем Android или iOS из официальных магазинов Play Market (Google) и App Store (Apple) соответственно. Поскольку калькулятор доступен для скачивания на всей территории РФ, в работе учитываются данные в целом по Российской Федерации без выделения отдельных регионов.

Результаты

В анализ включены данные калькулятора-регистра Атеростоп, который по состоянию на декабрь 2022 года включал 4583 уникальные записи. Среди пользователей нашего калькулятора оценки сердечно-сосудистого риска веб-версией воспользовались 31,6%, мобильным приложением – 69,4%. Средний возраст пациентов составил $50,7 \pm 14,3$ года, в том числе 49,9% мужчин, средний ИМТ – $27,5 \pm 5,3$ кг/м² (у 28,5% пациентов ИМТ составил ≥ 30 кг/м²), средняя окружность талии – $86,5 \pm 14,1$ см у женщин и $94,9 \pm 15,6$ см у мужчин. 34,4% пациентов относились к очень высокому или экстремальному СС-рисуку, средний возраст и доля мужчин в этих категориях были в целом выше (60,5 года, 56,5% мужчин), чем у пациентов низкого и среднего СС-риска. Распределение пациентов по категориям сердечно-сосудистого риска пред-

ставлено на рисунке. 1, распределение пациентов различного риска по возрасту – на рисунке 2.

Частота ФР, АССЗ и других заболеваний или патологических состояний, способствующих их развитию, представлена в таблице 1. К основным

ФР развития АССЗ относятся дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение и сахарный диабет (СД). Частота встречаемости этих ФР (кроме дислипидемии) у пациентов различных категорий СС-риска приведена на рисунке 3.

Рисунок 1. Распределение пациентов регистра Атеростоп (n=4583) по категориям СС-риска

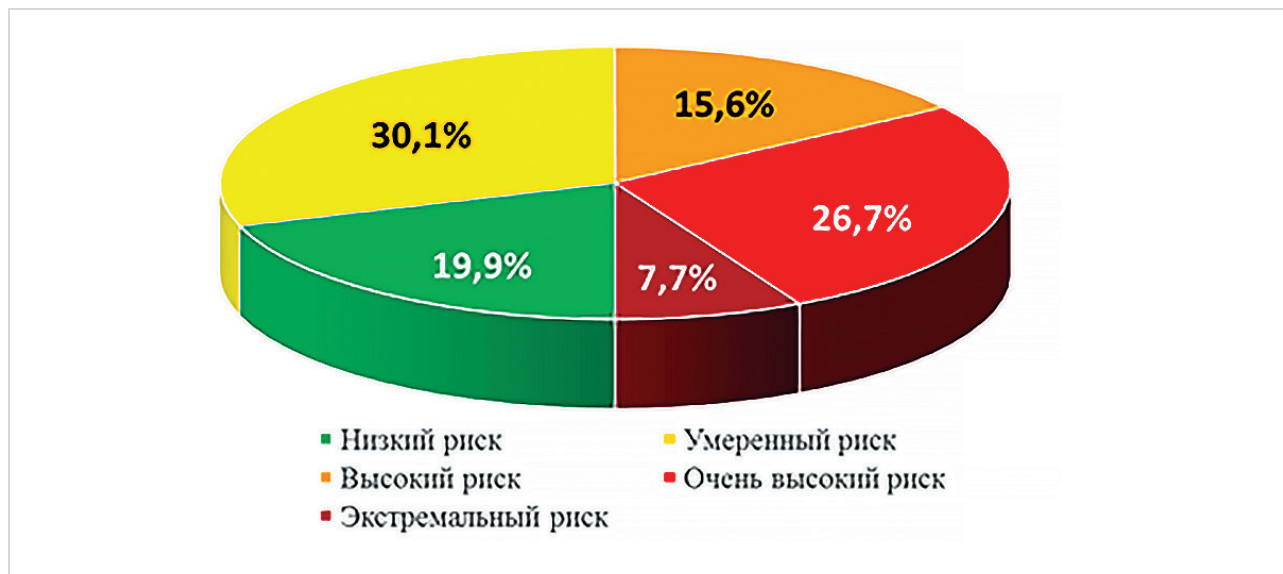


Рисунок 2. Распределение пациентов различного СС-риска по возрасту

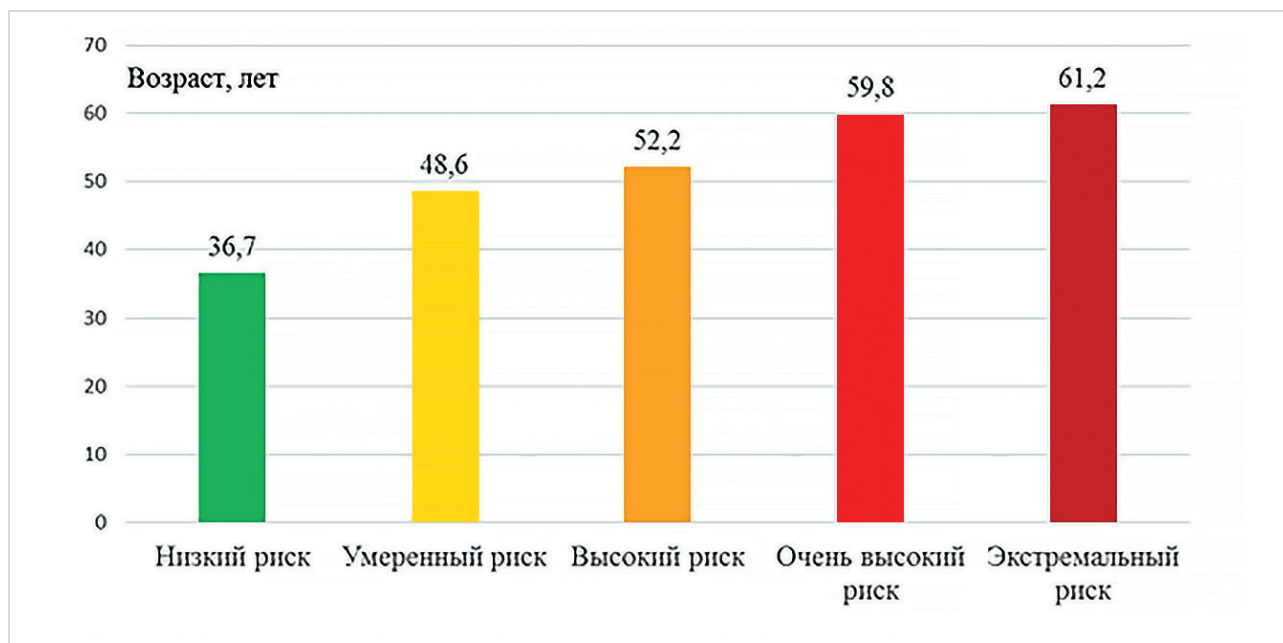
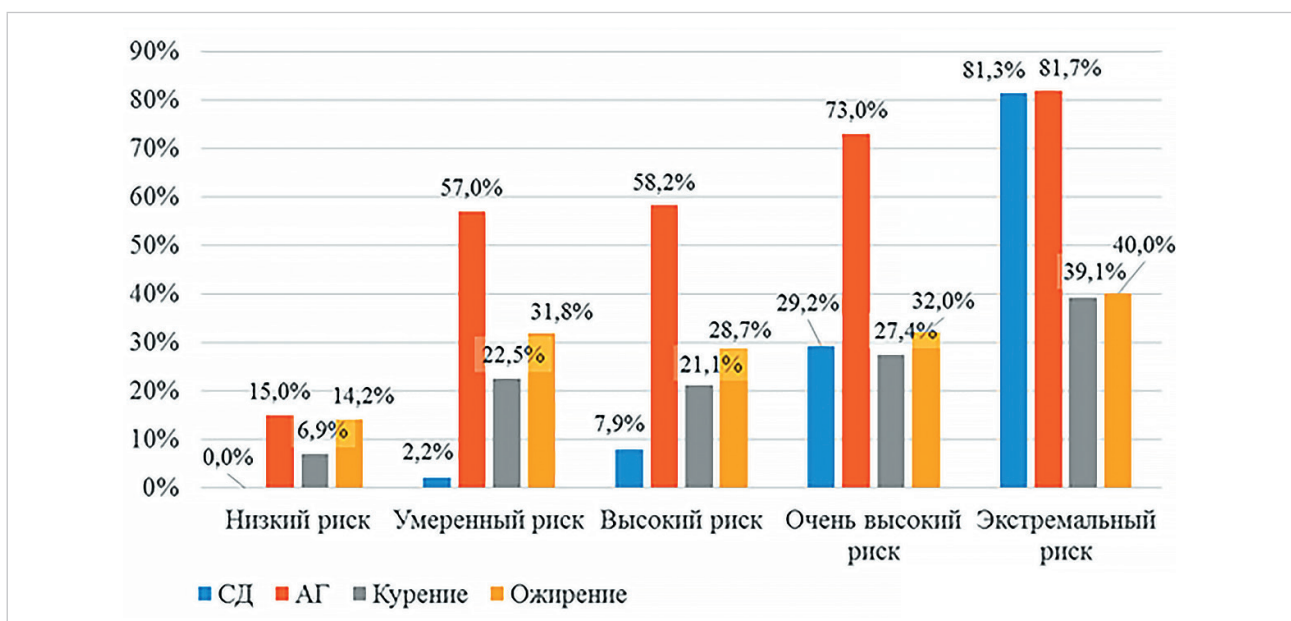


Таблица 1. Частота ФР, АССЗ и других заболеваний или патологических состояний, способствующих их развитию, в исследуемой группе пациентов (n=4583)

ХС-ЛВП, ммоль/л	Среднее
Артериальная гипертензия (АГ)	2521 (55,0%)
Установленная ишемическая болезнь сердца (ИБС)	807 (17,6%)
Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ)	316 (6,9%)
Два сердечно-сосудистых осложнения (ССО) в анамнезе	60 (1,3%)
Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в анамнезе	252 (5,5%)
Коронарное шунтирование (КШ) в анамнезе	82 (1,8%)
Операция на периферических артериях в анамнезе	87 (1,9%)
ССО у родственников первой линии	779 (17,0%)
Курение	999 (21,8%)
Сахарный диабет (СД)	729 (15,9%)
СД с поражением органов-мишеней	275 (6,0%)
Уровень общего холестерина (ОХС) >7,5 ммоль/л в анамнезе	944 (20,6%)
Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) («определенный или вероятный диагноз» по критериям Саймона Брума)	83 (1,8%)
Хроническая болезнь почек (ХБП)	495 (10,8%)

Рисунок 3. Распространенность основных ФР ССЗ у пациентов различных категорий риска

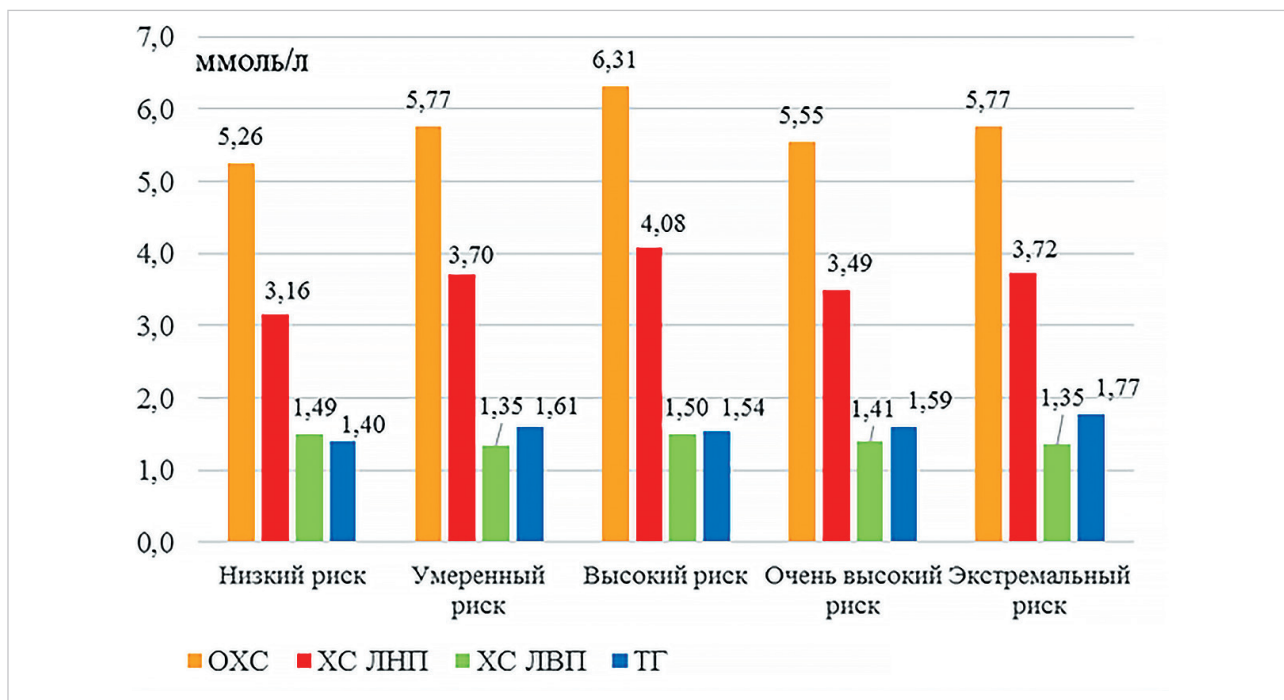
Примечание: СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия.

Средние значения показателей липидного профиля (ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ) у пациентов различных групп СС-риска приведены на рисунке 4.

Средние значения ХС ЛНП у мужчин и женщин различных групп СС-риска приведены на рисунке 5.

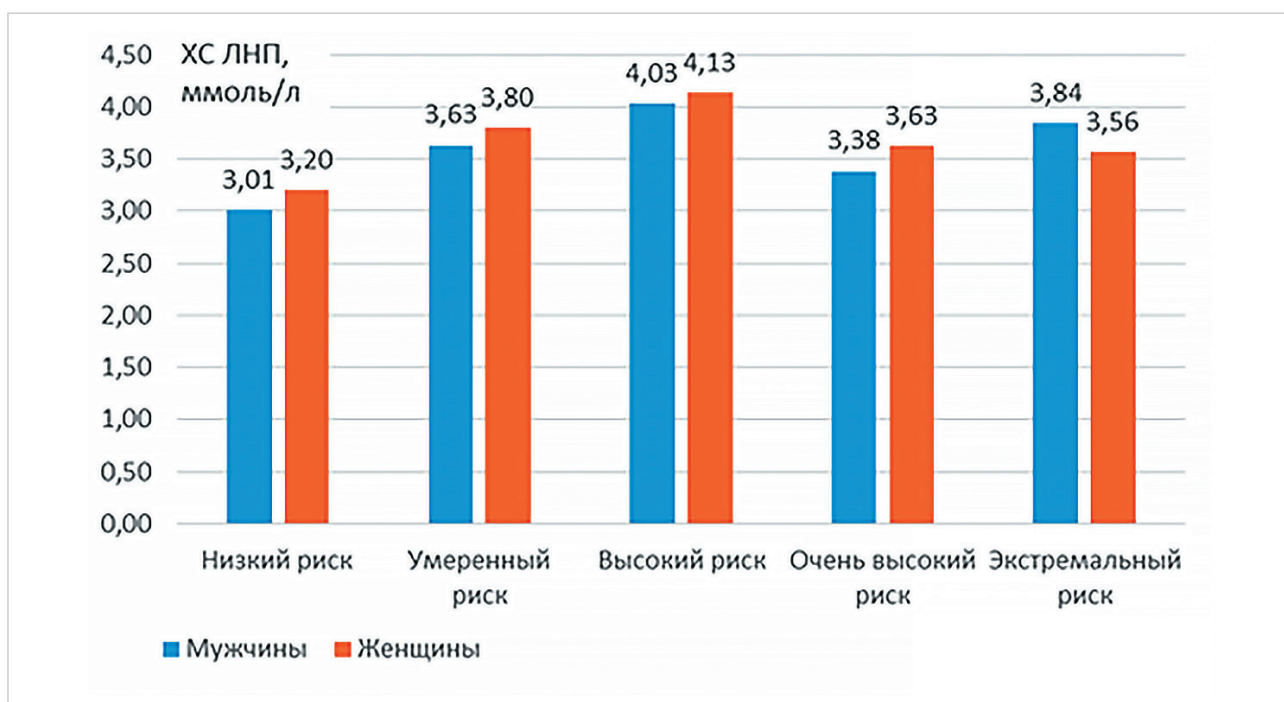
Доля пациентов с уровнем ОХС более 5,0 ммоль/л в целом составила 60,1%, более 7,5 ммоль/л – 9,1% (в анамнезе повышение уровня ОХС более 7,5 ммоль/л отмечалось у 20,6% пациентов), с уровнем ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л – 15,6%.

Рисунок 4. Средние значения показателей липидного профиля (ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ) у пациентов различных групп СС-риска



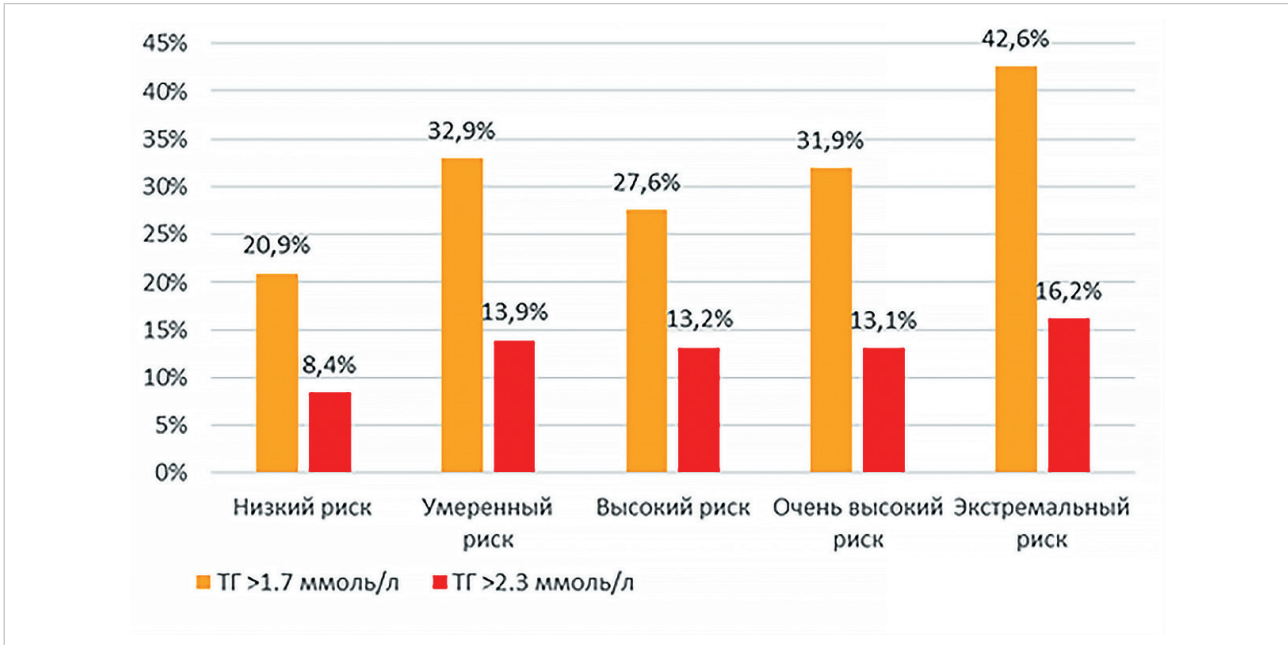
Примечание: ОХС – общий холестерин; ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Рисунок 5. Средние значения ХС-ЛНП у мужчин и женщин различных групп СС-риска



Доля пациентов с уровнем ТГ более $>5,0$ ммоль/л не было выявлено. Доли пациентов с уровнем ТГ $>1,7$ ммоль/л в целом составила 30,2%, более $>2,3$ ммоль/л – 12,7%. Пациентов с выраженной гипертриглицеридемией (уровнем ТГ $>5,0$ ммоль/л) не было выявлено. Доли пациентов различных групп СС-риска с уровнем ТГ $>1,7$ ммоль/л и $>2,3$ ммоль/л приведены на рисунке 6.

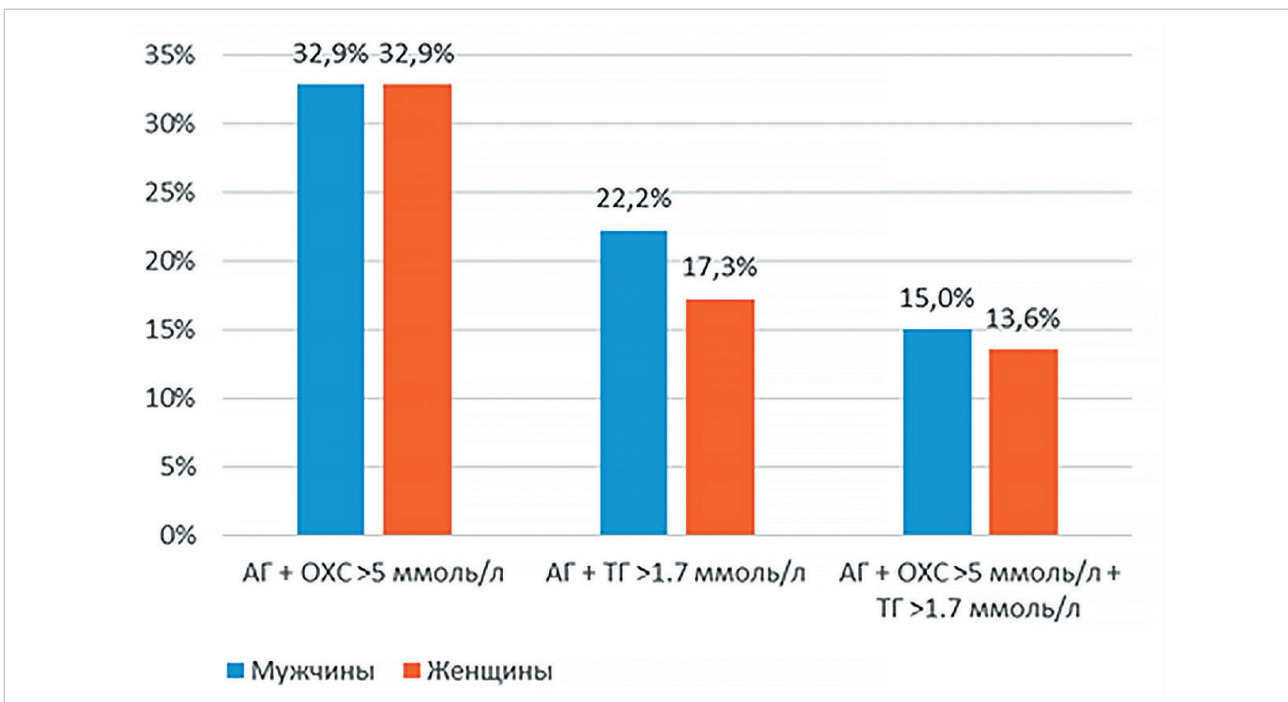
Рисунок 6. Доли пациентов различных групп СС-риска с уровнем ТГ $>1,7$ ммоль/л и $>2,3$ ммоль/л



Примечание: ТГ – триглицериды.

Сочетание АГ и ГЛП (уровень ОХС >5 ммоль/л) и женщин с АГ и различными вариантами ДЛП отмечалось у 32,9% пациентов. Доли мужчин и женщин с АГ и различными вариантами дислипидемий приведены на рисунке 7.

Рисунок 7. Доли мужчин и женщин с АГ и различными вариантами дислипидемий

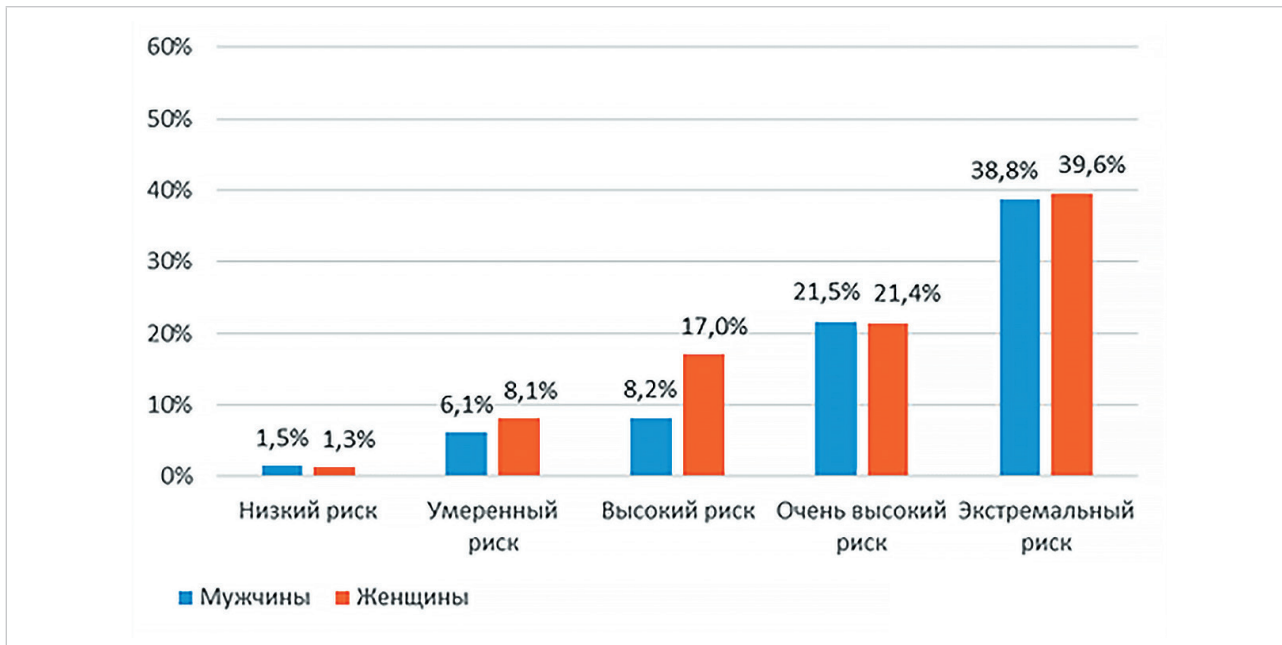


Примечание: ОХС – общий холестерин; ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Гиполипидемическую терапию принимали лишь 13,0% пациентов, в том числе двухкомпонентную (статины + эзетимиб) – 1,3%. Среди схем статинотерапии преобладал прием розувастатина 10 мг/аторвастатина 20 мг/питавастатина 4 мг/симвастатина

40 мг (6,7%), реже применялась схема розувастатин 20 мг/аторвастатин 40 мг (3,8%) и розувастатин 40 мг/аторвастатин 80 мг (2,6%). Доли пациентов различного СС-риска, находящихся на ГЛТ, приведены на рисунке 8.

Рисунок 8. Доли пациентов различного СС-риска, находящихся на ГЛТ



Доли пациентов различных категорий СС-риска, достигших целевых значений ХС-ЛНП, представлены на рисунке 9.

Сравнение показателей липидного состава крови у пациентов мужского и женского пола, находящихся и не находящихся на ГЛТ, приведено на рисунке 10.

Рисунок 9. Доли пациентов различных категорий СС-риска, достигших целевых значений ХС-ЛНП

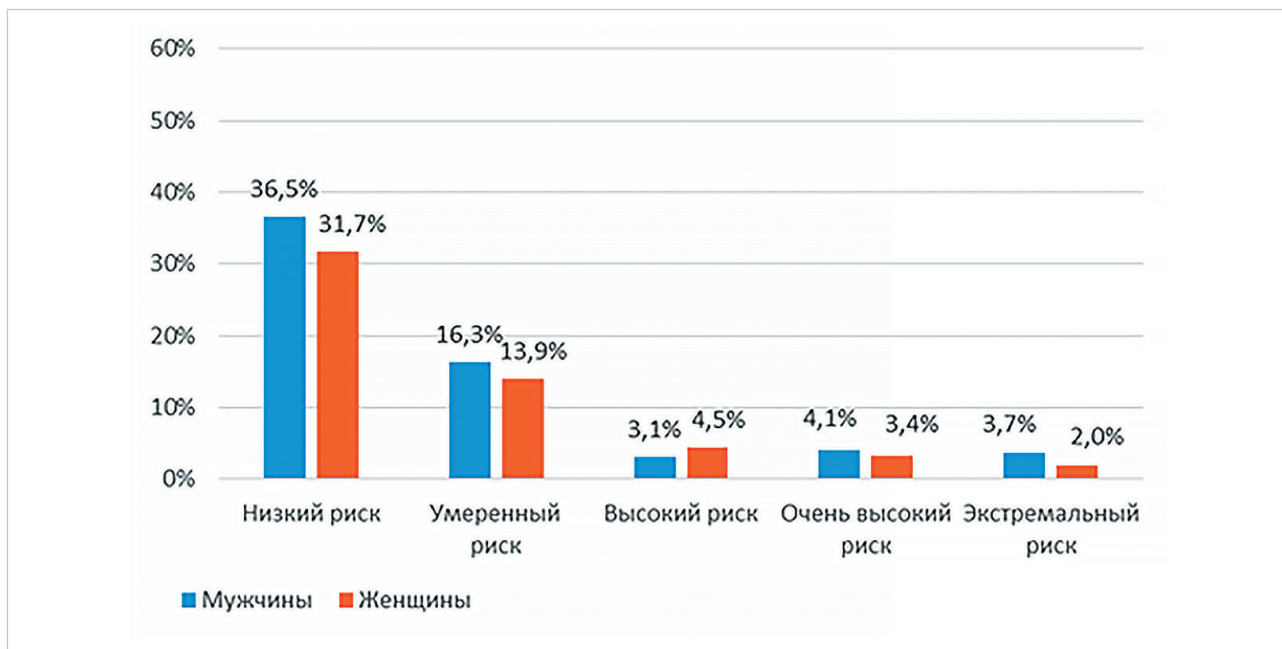
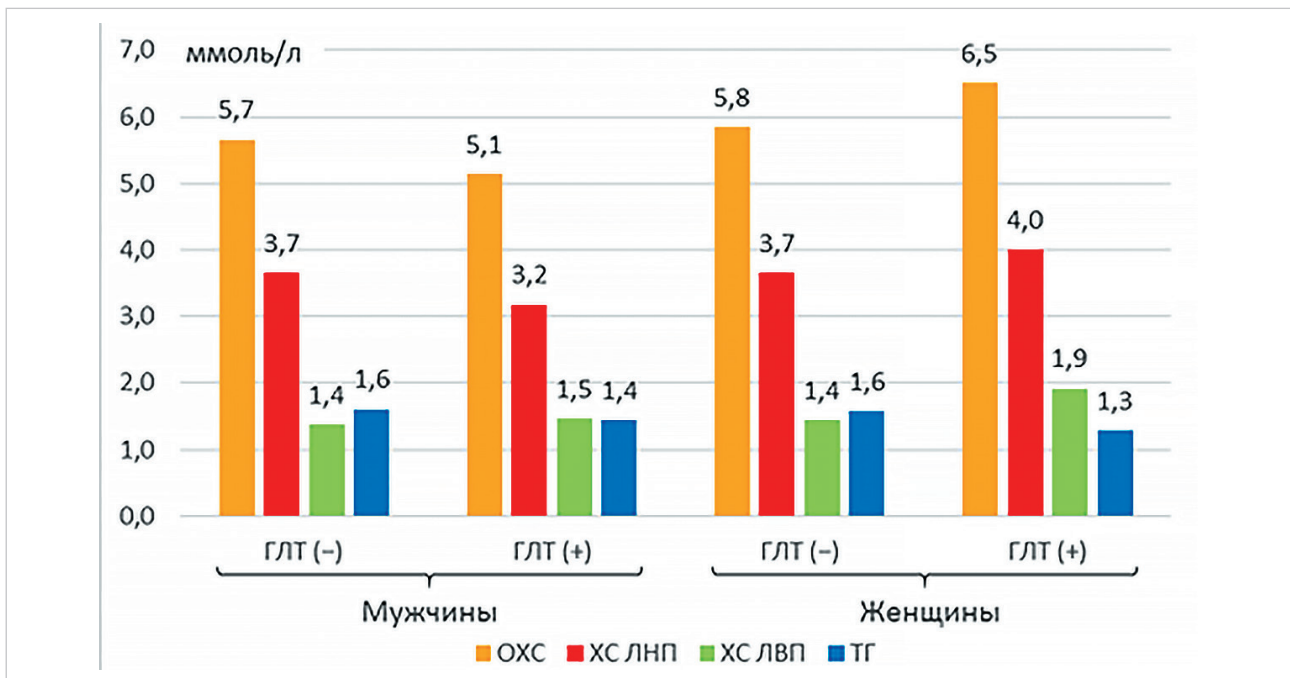


Рисунок 10. Показатели липидного состава крови у пациентов мужского и женского пола, находящихся и не находящихся на ГЛТ



Примечание: ГЛТ – гиполипидемическая терапия; ОХС – общий холестерин; ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Обсуждение

Результаты анализа нашего регистра Атеростоп соответствуют результатам наиболее крупного Российского эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ, в том числе касающихся роли артериальной гипертензии и дислипидемии в качестве важнейших ФР ССО [9]. Как и в данном исследовании, наши результаты указывают на то, что более 50% пациентов (как мужчин, так и женщин), имеют повышенный уровень ОХС, уровень достижения цели по ХС-ЛНП низкий, ГЛТ используется не в соответствии с современными представлениями [3].

Более трети (34,4%) пациентов регистра Атеростоп относились к очень высокому или экстремальному СС-рисуку. Это объясняется тем, что люди, считающие себя здоровыми, в целом не склонны обращаться к врачу, они также не ищут информации, касающейся оценки собственного сердечно-сосудистого риска. Это демонстрирует необходимость разработки других инструментов и подходов для вовлечения пациентов категории низкого и умеренного риска, а также асимптомных пациентов высокого и очень высокого риска.

Наиболее часто встречаемыми ФР были артериальная гипертензия и дислипидемия, что соответствует данным других эпидемиологических исследований [1, 2]. Важно отметить, что у 20,6% включенных в регистр пациентов уровень ОХС когда-либо превышал 7,5 ммоль/л 21,8% пациентов курят или курили ранее, сахарный диабет встречался у 16%, ХБП диагностирована у 11% пациентов.

К сожалению, у 28,5% пациентов диагностировано ожирение, что заставляет рассматривать данный ФР как пандемию. Распределение уровней ОХС у пациентов различных категорий риска на первый взгляд выглядит парадоксальным – в целом уровень ОХС повышен более чем у 50% пациентов, при этом наиболее высокие уровни ХС-ЛНП и частоты гиперлипидемии в целом отмечены у пациентов умеренного и высокого СС-риска – 69 и 72% соответственно, тогда как у пациентов категорий очень высокого и экстремального риска – 52 и 48% соответственно. Это свидетельствует о том, что ГЛТ проводится в основном у больных с уже диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а пациенты умеренного и высокого риска являются наиболее уязвимой группой с наибольшими нарушениями показателей липидного профиля.

Анализ результатов регистра Атеростоп выявил проблему одновременного наличия нескольких ФР ССО. В частности, у 32,9% пациентов отмечалось сочетание гипертензии и дислипидемии. В последнее время приобрел популярность термин «липертония», означающий сочетание этих двух основных факторов риска. Данные нашего регистра подтверждают высокую распространенность комбинации этих двух факторов и отвечают на вопрос, на коррекции каких факторов риска нужно делать акцент в первую очередь.

Анализ частоты использования гиполипидемической терапии выявил серьезные организационные пробелы в данном вопросе. Как и в полученных нами ранее результатах регистра АНИЧКОВ [10],

прием гиполипидемических препаратов отмечен только у 13% пациентов регистра Атеростоп. Чаще всего использовались следующие дозировки наиболее часто используемых статинов: розувастатин 10 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут, питавастатин 4 мг/сут или симвастатин 40 мг/сут, что соответствует данным исследования АРГО [11]. Доля пациентов, находящихся на ГЛТ, увеличивается пропорционально СС-рisku и достигает 21% у пациентов очень высокого риска и 39% у пациентов экстремального риска. Однако эти значения по-прежнему являются недостаточными, поскольку ЦУ ХС-ЛНП, по нашим данным, достигли всего лишь от 2 до 4% пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска. К сожалению, эта ситуация является характерной для Восточной Европы: по данным исследования DA VINCI, целевых уровней ХС-ЛНП достигает меньшая часть пациентов, даже находящихся на оптимальной ГЛТ под контролем врачей-кардиологов и липидологов [12]. Тем не менее следует подчеркнуть, что низкий процент достижения ЦУ ХС-ЛНП обусловлен также и тем, что целевые уровни ХС-ЛНП становятся все ниже (<1,8 и <2,6 ммоль/л для категорий очень высокого и высокого риска – в 2016 г. и <1,4 и <1,8 ммоль/л для категорий очень высокого и высокого риска – в 2019 г.) [13, 14]. Кроме того, полученные нами данные отражают реальную ситуацию в российской популяции, когда большинство пациентов с дислипидемиями фактически не имеют адекватного врачебного контроля, начиная с того факта, что пациентам в большинстве случаев назначаются недостаточные дозировки ГЛТ, не позволяющие эффективно достигать ЦУ ХС-ЛНП. В связи с этим также не вызывает удивления тот факт, что уровень общего ХС и ХС-ЛНП оказался выше у женщин, принимающих ГЛТ, чем у тех, кто такую терапию не принимает, поскольку это означает, что терапию начинают назначать в основном лицам с уже значительно повышенным уровнем общего ХС и ХС-ЛНП.

Ограничения исследования

Ограничения данного исследования преимущественно касаются методики сбора данных. Несмотря на большое количество включенных пациентов и общероссийский охват, наша работа не может считаться популяционным исследованием, поскольку мы не можем гарантировать, что анализируемая нами когорта является репрезентативной для российской популяции, в первую очередь, в связи с неравномерным представлением всех субъектов РФ. Далее, учитывая способ распространения информации о создании нами калькулятора

Атеростоп (путем проведения образовательных мероприятий), а также фиксируемые нами более 500 загрузок приложения из Google Play, можно сделать вывод о том, что подавляющее число пользователей приложения являются врачами первичного амбулаторного звена здравоохранения. Тем не менее незначительная часть данных могла быть введена врачами стационаров, наблюдающих более тяжелых пациентов. Полученная база данных тщательно анализировалась на предмет дублирующих и некорректных записей, однако проверка проводилась в ручном режиме, что не исключает вероятности ошибок в первичных данных. Тем не менее данные ограничения в достаточной мере сглаживаются большим объемом когорты.

Заключение

Регистр сердечно-сосудистого риска Атеростоп продемонстрировал возможности использования собственного программного продукта для анализа достаточно крупных когорт пациентов различного сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике. Предлагаемый нами подход не требует значительных вложений и трудозатрат, за исключением обработки полученной базы данных. Наши результаты подтверждают, что наиболее распространенными ФР болезнями системы кровообращения являются дислипидемия, гипертония, курение и ожирение, причем ожирением страдают почти треть пациентов. Наиболее тревожными являются два момента: во-первых, наиболее выраженные изменения липидного профиля наблюдаются у пациентов умеренного и высокого риска, поскольку они реже попадают в сферу внимания кардиологов или терапевтов. И во-вторых, фактический уровень достижения ЦУ ХС-ЛНП оказался еще ниже, чем в ранее опубликованных нами данных, в том числе из-за недостаточно частого назначения ГЛТ или назначения монотерапии статинами в низких/умеренных дозировках. В связи с этим нами планируется дальнейшее развитие и обновление приложения-регистра Атеростоп, в том числе с целью мониторинга распределения фенотипов атеросклероза и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов

Исследование проведено при поддержке компании Новартис.

Conflict of interest

The research was supported by Novartis.

Список литературы / References

1. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. *Zh Nevrol Psikhiatr.* 2018;118(8):98-103. In Russian. (Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(8):98-103.) doi: 10.17116/jnevro201811808198.
2. Boytsov SA, Demkina AE, Oschbepkova EV, Dolgusheva YA. Progress and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. *Kardiologiia.* 2019;59(3):53-59. In Russian. (Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология.* 2019;59(3):53-59.) doi: 10.18087/cardio.2019.3.10242.
3. Boytsov SA, Drapkina OM, Sblyakbto EV, Konradi AO, Balanova YuA, Zbernakova YuV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):3007. In Russian. (Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шлякто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):3007.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007.
4. Sergienko IV, Ansheles AA, Boytsov SA. Mobile application "Aterostop" for a comprehensive assessment of cardiovascular risk in patients in the Russian population. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2021;93(4):415-420. In Russian. (Сергиенко И.В., Аншелец А.А., Бойцов С.А. Мобильное приложение Aterostop для комплексной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов в Российской популяции. *Терапевтический архив.* 2021;93(4):415-420.) doi: 10.26442/00403660.2021.04.200683.
5. Zubareva MY, Malyshev PP, Ansheles AA, Sergienko IV. Assessment of Risk Factors for Atherosclerosis in Individuals of Different Categories of Cardiovascular Risk Using the Aterostop Calculator. *Kardiologiia.* 2021;61(3):12-17. In Russian. (Зубарева М.Ю., Малышев П.П., Аншелец А.А., Сергиенко И.В. Оценка факторов риска развития атеросклероза у лиц различных категорий риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при использовании калькулятора Aterostop. *Кардиология.* 2021;61(3):12-17.) doi: 10.18087/cardio.2021.3.n1474.
6. Malyshev PP, Zubareva MYu, Ansheles AA, Sergienko IV. Assessment of risk factors for atherosclerosis in individuals with abdominal obesity, based on the use of the Aterostop calculator. *Ateroskleroz i Dislipidemii.* 2021;2(43):57-65. In Russian. (Малышев П.П., Зубарева М.Ю., Аншелец А.А., Сергиенко И.В. Оценка факторов риска развития атеросклероза у лиц с абдоминальным ожирением на основе использования калькулятора Aterostop. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2021;2(43):57-65.) doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0005.
7. Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakbonova TV. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Ateroskleroz i Dislipidemii.* 2020;1(38):7-40. In Russian. (Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;1(38):7-40.) doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
8. Sergienko IV, Malyshev PP, Zubareva MYu, Ansheles AA, Rezinkina PK, Kurochkina NS. Assessment of cardiometabolic risk associated with overweight, based on the use of the Aterostop calculator. *Ateroskleroz i Dislipidemii.* 2021;1(42):42-51. In Russian. (Сергиенко И.В., Малышев П.П., Зубарева М.Ю., Аншелец А.А., Резинкина П.К., Курочкина Н.С. Оценка кардиометаболического риска, ассоциированного с избыточным весом, на основе использования калькулятора Aterostop. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2021;1(42):42-51.) doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0004.
9. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina.* 2016;19(1):15-23. In Russian. (Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина.* 2016;19(1):15-23.) doi: 10.17116/profmed201619115-23.
10. Sergienko VB, Ansheles AA, Sergienko IV, Boytsov SA. Relationship of obesity, low-density lipoprotein cholesterol and myocardial perfusion in patients with risk factors and without atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2021;20(2):41-49. In Russian. (Сергиенко В.Б., Аншелец А.А., Сергиенко И.В., Бойцов С.А. Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(2):41-49.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2734.
11. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, Vygodin VA, Shuraev AYu, Tkacheva ON, Lisbuta AS. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2015;11(3):253-260. In Russian. (Ахмеджанов Н.М., Небиридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): Часть I. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015;11(3):253-260.)
12. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(11):1279-1289. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
13. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(8):824-835. doi: 10.1177/2047487318825350.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

Адгезия тромбоцитов, опосредованная фактором фон Виллебранда, у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0006

© С.Д. Охота¹, С.Г. Козлов¹, Ю.Н. Автаева¹, И.С. Мельников^{1,2}, К.Г. Гурия¹, З.А. Габбасов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва

² ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН», г. Москва

Для цитирования: Сергей Денисович Охота – ORCID 0000-0002-0744-8188, Сергей Геннадьевич Козлов – ORCID 0000-0001-8800-1670, Юлия Николаевна Автаева – ORCID 0000-0002-3701-9747, Иван Сергеевич Мельников – ORCID 0000-0001-5241-3091, Константин Георгиевич Гурия – ORCID 0000-0001-9475-0715, Зуфар Ахнафович Габбасов – ORCID 0000-0003-3878-2573. Адгезия тромбоцитов, опосредованная фактором фон Виллебранда, у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;2(51):54-64. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0006.

Абстракт

Изучение опосредованной фактором фон Виллебранда (ФВ) адгезии тромбоцитов у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца (ИБС).

Материалы и методы. В исследование были включены 84 пациента со стабильной ИБС, в том числе 62 мужчины в возрасте до 55 лет с манифестацией ИБС до 50 лет, а также 22 женщины в возрасте до 65 лет с манифестацией ИБС до 60 лет. В контрольную группу вошли 64 пациента (26 мужчин до 55 лет и 38 женщин до 65 лет) без ИБС. У всех пациентов исследовали адгезию тромбоцитов к коллагеновой поверхности при скорости сдвига 1300 с^{-1} посредством оценки 15-минутного значения интенсивности рассеянного лазерного излучения от покрытой коллагеном оптической подложки в проточной камере микрофлюидного устройства по истечении 16-минутной циркуляции цельной крови в ней. У пациентов обеих групп проведено сопоставление выраженности снижения адгезии тромбоцитов после добавления в кровь моноклональных антител (мАт) к рецепторам тромбоцитов гликопротеинам Ib (GPIb), блокирующих взаимодействие этих рецепторов с ФВ.

Результаты. У пациентов с ранним развитием ИБС снижение адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIb тромбоцитов составило 77% (57,2; 84,6), у пациентов контрольной группы – 29,5% (-6,9; 59,3) ($p < 0,001$). Медиана снижения адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIb составила 62% (50,5; 68,3). С поправкой на традиционные факторы риска ИБС, снижение $\geq 62\%$ адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIb увеличивало вероятность наличия раннего развития ИБС (ОШ 5,2; 95% ДИ: 2,1-12,6; $p < 0,001$). Уровень ФВ в крови не влиял на адгезию тромбоцитов до и после добавления мАт к GPIb.

Заключение. Более выраженное снижение при повышенной скорости сдвига адгезии тромбоцитов в ответ на блокирование взаимодействия их рецепторов GPIb с ФВ у пациентов с ранним развитием ИБС, в сравнении с пациентами без этого заболевания, указывает на возможную роль «чрезмерного» взаимодействия ФВ с тромбоцитами в патогенезе раннего развития ИБС.

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда; адгезия тромбоцитов; ишемическая болезнь сердца.

Platelet adhesion mediated by von Willebrand factor in patients with early onset coronary heart diseaseS.D. Okhota¹, S.G. Kozlov¹, Yu.N. Avtaeva¹, I.S. Melnikov^{1,2}, K.G. Guria¹, Z.A. Gabbasov¹¹ National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia.² State scientific center of the Russian Federation – Institute of biomedical problems of Russian Academy of Sciences. Moscow, Russia**Abstract****Objective:** To study von Willebrand factor (VWF)-mediated adhesion of platelets to collagen surface under conditions of high shear rates in patients with premature coronary artery disease (CAD).**Materials and Methods:** The study included 84 patients with stable CAD, including 62 men under the age of 55 years with manifestation of CAD before age 50, and 22 women under the age of 65 years with manifestation of CAD before age 60. The control group included 64 patients: 26 men under 55 and 38 women under 65 without CAD. Whole blood samples were placed into the microfluidic device with a pump. Blood was perfused through the cell over surface coated with collagen at shear rate of 1300 s⁻¹. The platelet adhesion was measured by the intensity of scattered laser light after 15-minute blood circulation. Measurements were performed before and after addition of monoclonal antibodies (mAb) to platelet glycoprotein (GP) Ib receptors into blood samples and then compared between the two groups.**Results:** After the addition of mAb to platelet GPIb receptors to blood samples, platelet adhesion decreased by 77% (57.2; 84.6) in patients with premature CAD and by 29.5% (-6.9; 59.3), in control patients (p<0.001). After adjusting for traditional risk factors, the decrease in platelet adhesion equal or above the median value was strongly associated with premature CAD (OR=5.2, 95% CI 2.1–12.6; p <0.001). Plasma levels of VWF did not affect platelet adhesion before and after the addition of mAb to GPIb.**Conclusion:** More pronounced decrease at increased rate with platelets adhesion in response to blocking their GPIb receptors with VWF in patients with early development of CAD, by comparison for patients without this disease, indicates on the possible role of “excessive” interactions of VWF with platelets in the pathogenesis of early development of CAD.**Key words:** von Willebrand factor; platelet adhesion; coronary artery disease.

К преждевременной (термин, используемый в англоязычной литературе) или рано развившейся ИБС относят ИБС, возникшую в возрасте до 55 лет у мужчин или до 65 лет у женщин [1]. К факторам, способствующим ее раннему возникновению, может относиться состояние системы гемостаза, а именно повышенная склонность к тромбообразованию. Одним из ключевых факторов системы гемостаза, принимающим участие в тромбообразовании, является фактор фон Виллебранда (ФВ). ФВ – белок плазмы, который является связующим звеном между тромбоцитами и субэндотелиальным коллагеном в местах повреждения эндотелия, а также переносчиком фактора свертывания крови VIII, защищая его от протеолиза и тем самым продлевающим его период [2]. С учетом часто острого начала рано развившейся ИБС [3], а также ее часто неблагоприятного течения [4], мы предположили, что подобные события могут быть связаны с особенностями тромбообразования на первоначальном этапе, где ключевую роль играет ФВ.

В подавляющем большинстве исследований, в которых изучалась связь между ИБС и ФВ, проводилось измерение его уровня в плазме крови

с помощью иммуноферментного анализа [5-8]. Тем не менее подобный подход имеет выраженные ограничения. ИФА позволяет определить общее содержание в плазме крови ФВ, но не дает представления о том, каково содержание в ней его функционально активных и неактивных форм. Уровень ФВ может изменяться у одного и того же человека в разные периоды времени в широком диапазоне [9]. Уровень ФВ зависит от возраста, курения, сопутствующих заболеваний, а также от приема лекарственных препаратов [10, 11]. Наряду с этим можно предположить, что рецепторы тромбоцитов могут по-разному взаимодействовать с ФВ при одинаковом уровне в крови его функционально активных форм. Золотым стандартом измерения активности ФВ является анализ кофактора ристоцетина [12]. При проведении анализа используют антибиотик ристоцетин, который индуцирует связывание рецепторов GPIb тромбоцитов с доменом А1 ФВ. Таким образом, взаимодействие рецепторов GPIb тромбоцитов с ФВ происходит под действием химического агента, что радикально отличается от того, что происходит в человеческом организме [13]. Наряду с общепринятыми методами оценки

системы гемостаза в настоящее время осуществляется разработка и использование новых методов диагностики нарушений отдельных звеньев этого сложного, многокомпонентного процесса, в том числе направленных на оценку функциональной активности ФВ в условиях максимально приближенных к естественным [14-17].

Целью настоящего исследования явилось изучение у пациентов с ранним развитием ИБС адгезии тромбоцитов к коллагену, опосредованной взаимодействием их рецепторов GPIIb (единственный рецептор на неактивированном тромбоците с крайне высоким сродством к ФВ) с ФВ, с использованием оригинального микрофлюидного устройства [18, 19], позволяющего имитировать ток крови с заданной скоростью, создавая при этом скорость сдвига, характерную для стенотически измененных участков коронарных артерий.

Материалы и методы

В исследование были включены 84 пациента со стабильной ИБС, в том числе 62 мужчины в возрасте до 55 лет с манифестацией ИБС до 50 лет, а также 22 женщины в возрасте до 65 лет с манифестацией ИБС до 60 лет, у которых при коронароангиографии (КАГ) было выявлено гемодинамически значимое поражение коронарных артерий. В контрольную группу вошли 64 пациента (26 мужчин в возрасте до 55 лет и 38 женщин в возрасте до 65 лет), не имеющих клинических проявлений ИБС, у которых не было выявлено стенозирующего коронарного атеросклероза при КАГ и/или компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий. Гемодинамически значимым поражением коронарных артерий считали поражение, приводящее к уменьшению диаметра просвета ствола левой коронарной артерии, или магистральной коронарной артерии (передней нисходящей, огибающей, правой), или ветви второго порядка диаметром >2 мм на 50% и более [20].

В исследование не включали пациентов с семейной гиперхолестеринемией, уровнем ХС-ЛНП >4,9 ммоль/л, нестабильной стенокардией, в первые 2 месяца после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), шунтирования или ангиопластики коронарных артерий, с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA, фракцией выброса левого желудочка <40%, постоянной формой фибрилляции/трепетания предсердий, стенозом устья аорты или левого атриовентрикулярного отверстия, наследственными и приобретенными коагулопатиями, злокачественными новообразованиями, клиническими и лабораторными признаками острого инфекционного заболевания в течение двух предшествующих месяцев.

У всех пациентов, включенных в исследование, оценивали наличие классических факторов риска ИБС (мужской пол, возраст, неблагоприятная наследственность в отношении ИБС, уровень

ХС-ЛВП <1 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л для женщин, уровень ХС-ЛНП >3 ммоль/л, курение, ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия) и сравнивали их между двумя исследуемыми группами. У пациентов с ранним возникновением ИБС оценивали ее первые проявления, данные КАГ и наличие в анамнезе операции стентирования и/или шунтирования коронарных артерий.

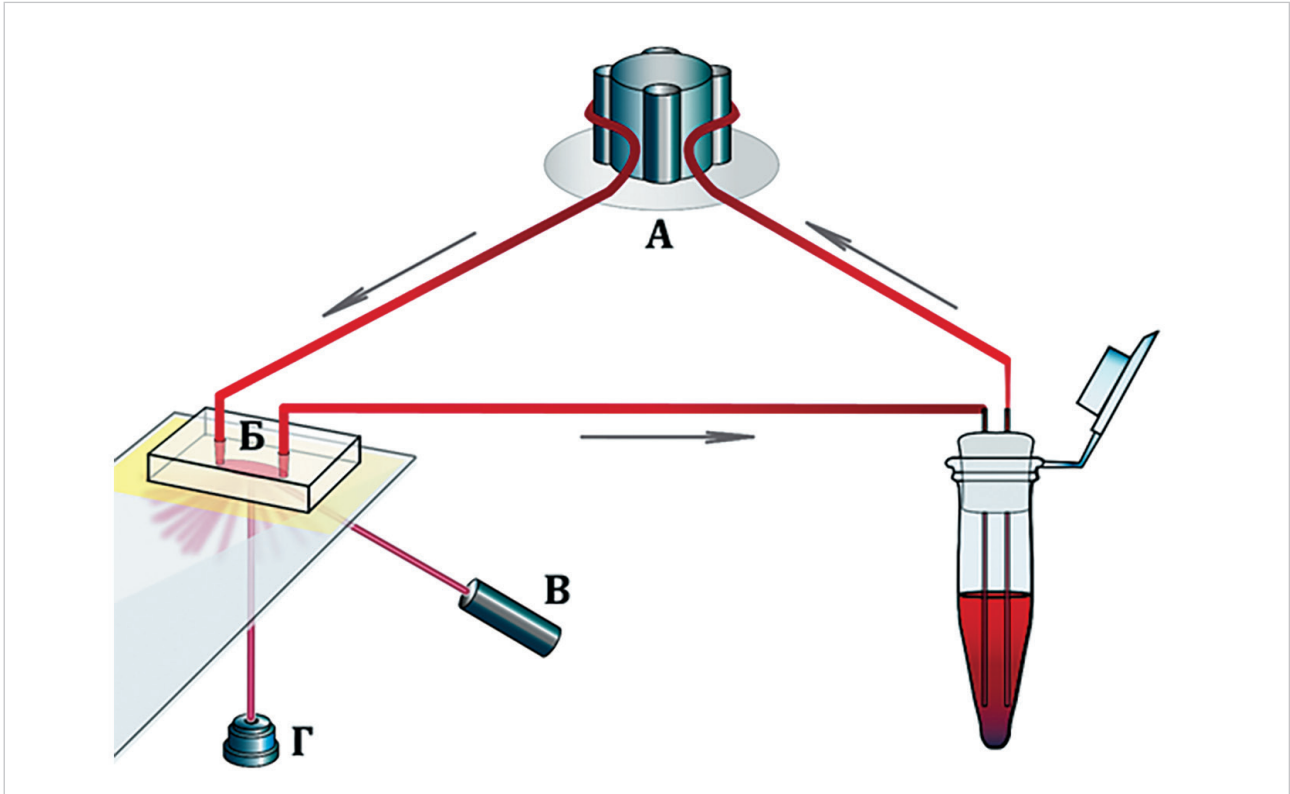
84 пациентам с ранним возникновением ИБС и 64 пациентам контрольной группы был измерен с помощью иммуноферментного анализа уровень ФВ в плазме крови и проведено его сопоставление в зависимости от наличия ИБС. Единицы измерения концентрации ФВ в плазме – % от нормального содержания (50-150%) [21]. Проведено сравнение уровня ФВ в плазме крови в зависимости от наличия основных факторов риска ИБС и приема антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота совместно с клопидогрелом, ацетилсалициловая кислота совместно с тикагрелором).

Логистический регрессионный анализ использовался для оценки независимости показателя «относительное снижение GPIIb-опосредованной адгезии тромбоцитов больше и равное медиане» и силы его связи с традиционными факторами риска (мужской пол, возраст, неблагоприятная наследственность в отношении ИБС, уровень ХС-ЛВП <1 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л для женщин, уровень ХС-ЛНП >3 ммоль/л, курение, ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия).

Измерение адгезии тромбоцитов к коллагеновой поверхности

В лаборатории клеточного гемостаза института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России создано микрофлюидное устройство для регистрации кинетики адгезии клеток крови к белковой поверхности в условиях контролируемого потока [18, 19]. Устройство состоит из проточной камеры с оптической подложкой с коллагеновым покрытием, перистальтического насоса, обеспечивающего движение крови через проточную камеру, источника лазерного излучения, фотодетектора и аналого-цифрового преобразователя, подключенного к компьютеру (рис. 1). Для покрытия оптической подложки слоем коллагена её поверхность инкубировали с раствором коллагена в концентрации 0,1 мг/мл в течение 2 часов при комнатной температуре. Стеклянную поверхность оптической подложки перед покрытием коллагеном очищали 70% раствором этилового спирта. В работе использовали коллаген крысы типа I и фосфатно-солевой буфер производства фирмы Sigma (США). Растворы коллагена хранили при температуре +4 °С, мАТ – при –70 °С. Забор крови осуществляли из локтевой вены в вакуумные пробирки S-Monovette (Sarstedt, Германия), содержащие 100 мкМ D-фенилаланил-

Рисунок 1. Микрофлюидное устройство для регистрации кинетики адгезии тромбоцитов в условиях контролируемого потока. А. Перистальтический насос; Б. Проточная камера; В. Полупроводниковый лазер с длиной волны излучения $\lambda = 650$ нм; Г. Фотодетектор рассеянного лазерного излучения.



L-пролил-L-аргинин хлорметилкетона (Enzo, США). Все эксперименты проводились в течение 2 часов после забора крови.

На первом этапе эксперимента цельная кровь помещалась в микропробирку и подсоединялась к системе, обеспечивающей движение крови в проточной камере. Лазерное излучение направлялось на оптическую подложку проточной камеры, на которую был нанесен коллаген. Рассеянное лазерное излучение улавливалось фотодетектором. При включении устройства цельная кровь двигалась внутри проточной камеры с заданной скоростью. Скорость сдвига при этом составляла $\approx 1300 \text{ с}^{-1}$, что считают умеренным ее повышением, характерным для артерий с умеренным стенозированием просвета [22]. Форменные элементы крови, в первую очередь тромбоциты, проходя внутри проточной камеры, взаимодействовали с коллагеновым покрытием и адгезировали к нему. Это вызывало рассеяние лазерного излучения, которое нарастало по мере увеличения количества адгезированных клеток на поверхности подложки. Регистрируемое фотодетектором рассеянное лазерное излучение преобразовывалось в электрическое напряжение и измерялось в милливольтках (мВ). Таким образом, нарастание электрического напряжения на выходе фотодетектора отражало увеличение степени адгезии клеток к подложке с коллагеновым покрытием. Циркуляция крови в системе и регистрация сигнала

фотодетектора осуществлялась в течение 16 минут. Степень адгезии тромбоцитов определяли по 15-минутному значению сигнала фотодетектора по окончании 16-минутной циркуляции крови. Запись и обработка регистрируемого фотодетектором изменения интенсивности рассеянного света производились с помощью программного обеспечения L-Graph2 версия 2.35.16 (L-CARD, РФ), которое позволяла представить эти изменения в виде графика. На втором этапе эксперимента в новый образец цельной крови добавляли 10 мкг мАт кролика к рецепторам GPIb тромбоцитов человека фирмы ИМТЕК (Россия) и повторяли 16-минутную циркуляцию крови через новую проточную камеру. Результаты измерений сопоставляли между группами пациентов, а также определяли зависимость адгезии тромбоцитов от приема антитромбоцитарной терапии и уровней ФВ.

Статистический анализ

Собранные в ходе исследования количественные данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение, а также в виде медианы и квартилей (25-й и 75-й процентиля). Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерий Шапиро–Уилка W (Shapiro-Wilk's W test). Для сравнительного анализа данных пациентов обеих групп были использованы методы

непараметрической статистики: точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса – при сравнении качественных признаков, U-критерий Манна-Уитни – при сравнении количественных признаков в двух независимых группах, критерий Краскела-Уоллиса – при сравнении количественных признаков в трех и более независимых группах, критерий Вилкоксона – при сравнении количественных признаков в двух зависимых группах. Связь между величиной снижения опосредованной GPIIb адгезии тромбоцитов и наличием раннего развития ИБС, выраженную через отношение шансов, оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05. Все тесты были двусторонними. Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics v. 17.0 (SPSS Inc., США).

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол №262 от 30.11.20 г.) и выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации 1964 г. У всех пациентов было получено информированное согласие в письменной форме.

Результаты

Пациенты с ранним развитием ИБС чаще были мужчинами, имели сахарный диабет, ХС-ЛВП <1 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л для женщин, ХС-ЛНП >3 ммоль/л, чаще были курильщиками и злостными курильщиками, а также имели более высокое значение индекса курильщика (табл. 1). ИМ, как первое проявление ИБС у пациентов с ее ранним развитием, одинаково часто встречался

Таблица 1. Клиническая характеристика

	Пациенты с ранним развитием ИБС (n=84)	Контрольная группа (n=64)	p
Возраст, годы	54 (49; 55)	50,5 (44,5; 58)	0,1
Мужчины/женщины	62 (74%)/22 (26%)	26 (42%)/38 (58%)	<0,001
Неблагоприятная наследственность в отношении ИБС	23 (28%)	10 (16%)	0,1
ХС-ЛНП >3 ммоль/л	64 (76%)	40 (62%)	0,004
ХС-ЛВП <1 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л для женщин	41 (50%)	14 (25%)	0,004
Курение	53 (63%)	24 (38%)	0,002
Активный курильщик	33 (62%)	14 (58%)	0,8
Бывший курильщик	20 (38%)	10 (42%)	0,8
Индекс курильщика	33 (25; 44)	17 (8; 22)	<0,001
Злостный курильщик	38 (72%)	5 (21%)	<0,001
Ожирение	44 (52%)	26 (41%)	0,1
Сахарный диабет	18 (21%)	5 (8%)	0,03
Артериальная гипертензия	75 (89%)	52 (81%)	0,2

Примечания. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; индекс курильщика – среднее количество выкуриваемых сигарет в день, умноженное на количество лет курения и деленное на 20; злостный курильщик – индекс курильщика ≥ 25 .

как у мужчин, так и у женщин и регистрировался в 42,8% случаев. Стентирование коронарных артерий в анамнезе встречалось в 79,7%, шунтирование коронарных артерий – в 9,5% случаев. Гемодинамически значимое поражение передней нисходящей артерии, по данным КАГ, было выявлено

у 79,7%, огибающей артерии – у 56,2%, правой коронарной артерии – у 73,7%, основного ствола левой коронарной артерии – у 11,2% больных.

У пациентов с ранним развитием ИБС медиана плазменного уровня ФВ равнялась 111% (43; 354), у пациентов контрольной группы – 145% (33;

273), что было больше ($p=0,03$), чем у пациентов с ранним развитием ИБС. Уровень ФВ не зависел от возраста, пола, неблагоприятной наследственности в отношении ИБС, курения, ожирения, сахарного диабета, уровней ХС-ЛВП и ХС-ЛНП. Уровень ФВ был выше ($p=0,04$) у пациентов с артериальной гипертензией в сравнении с пациентами без нее и равнялся соответственно 129% (98; 183) и 110% (75; 132).

У пациентов с ранним развитием ИБС медиана 15-минутного значения адгезии тромбоцитов была 8,3 мВ (5,1; 13,4), после добавления в кровь мАТ

к рецепторам GPIIb тромбоцитов – 1,7 мВ (1,3; 3,2), что было на 77% (57,2; 84,6) меньше ($p < 0,001$), чем без блокирования рецепторов (рис. 2). У пациентов контрольной группы медиана 15-минутного значения адгезии тромбоцитов была 12,6 мВ (9,4; 16,7), после блокирования рецепторов GPIIb – 10,3 мВ (4,3; 14,8), что было на 29,5% (-6,9; 59,3) меньше ($p=0,03$), чем до блокирования рецепторов (рис. 3). У пациентов с ранним развитием ИБС по сравнению с группой контроля блокирование GPIIb тромбоцитов с помощью мАТ приводило к большему снижению адгезии тромбоцитов ($p < 0,001$) (табл. 2).

Рисунок 2. Кривые изменения интенсивности рассеянного лазерного излучения до и после блокирования мАТ рецепторов GPIIb тромбоцитов у пациентов с ранним развитием ИБС

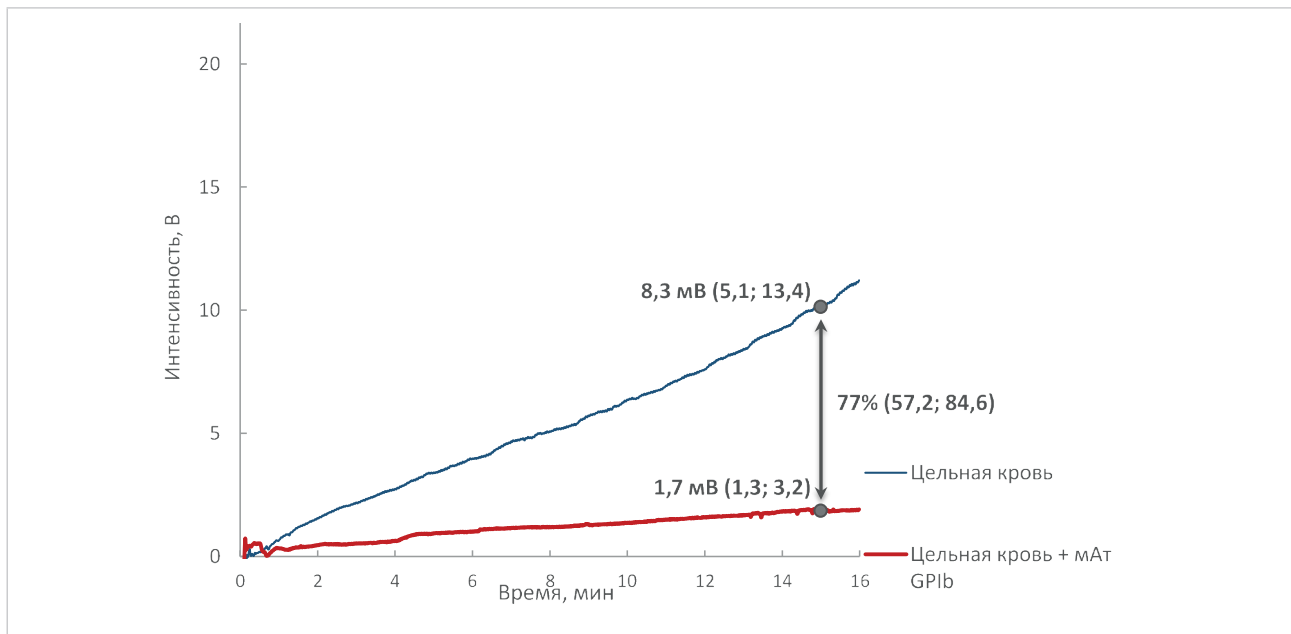


Рисунок 3. Кривые изменения интенсивности рассеянного лазерного излучения до и после блокирования мАТ рецепторов GPIIb тромбоцитов у пациентов контрольной группы

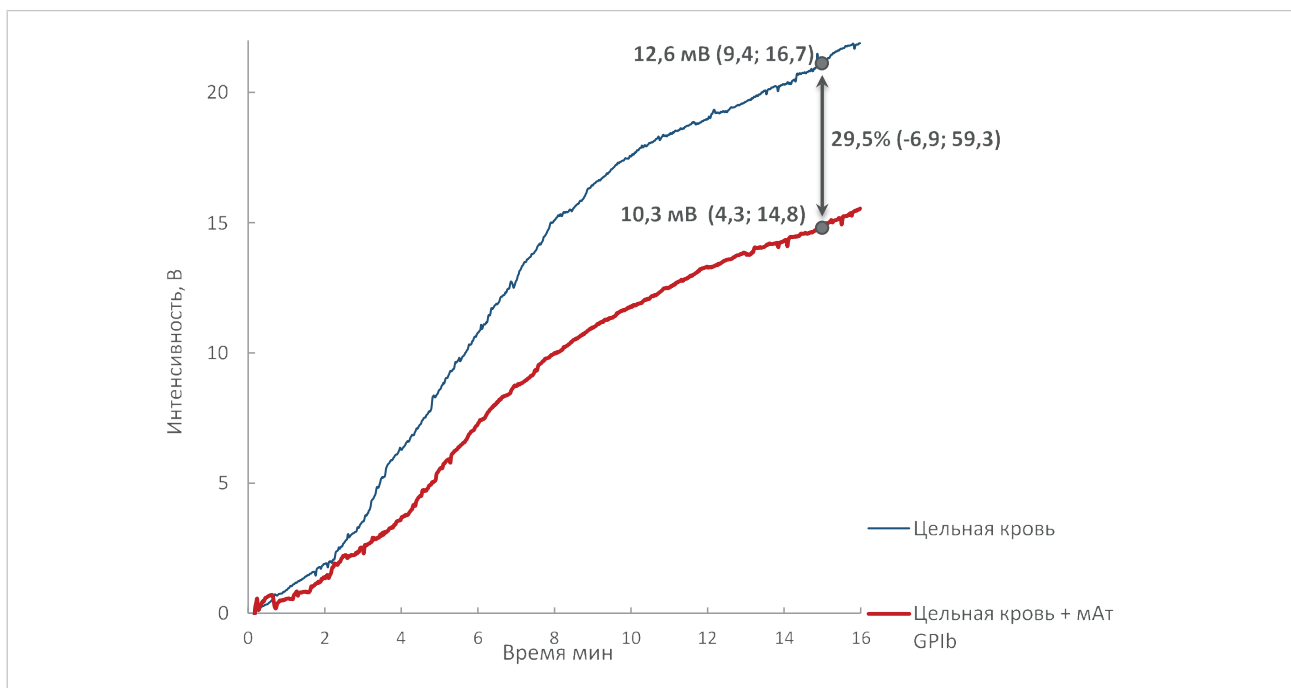


Таблица 2. Адгезия тромбоцитов у пациентов с ранним развитием ИБС и у пациентов контрольной группы

	Исходная адгезия тромбоцитов	Адгезия тромбоцитов после добавления мАт к GPIb	Относительное снижение адгезии тромбоцитов после добавления мАт к GPIb (Δ)	p
Пациенты с ранним развитием ИБС (n=84)	8,3 мВ (5,1; 13,4)	1,7 мВ (1,3; 3,2)	77% (57,2; 84,6)	<0,001
Контрольная группа (n=64)	12,6 мВ (9,4; 16,7)	10,3 мВ (4,3; 14,8)	29,5% (-6,9; 59,3)	<0,001

Примечания. ИБС – ишемическая болезнь сердца; мВ – милливольт; мАт – моноклональные антитела; GPIb – гликопротеин Ib; Δ – изменение адгезии тромбоцитов после блокирования мАт рецепторов к GPIb тромбоцитов в сравнении с ее исходным значением; p – сравнение двух зависимых переменных (критерий Вилкоксона).

Медиана снижения адгезии тромбоцитов при блокировании рецепторов GPIb тромбоцитов у всех включенных в исследование пациентов была равна 62% (50,5; 68,3). Среди пациентов с ранним развитием ИБС у 29,7% больных снижение адгезии было меньше медианы, у 70,3% пациентов – больше или равно медиане (табл. 3). В то время как среди пациентов контрольной группы у 78,1%

Таблица 3. Количество пациентов в исследуемых группах в зависимости от снижения адгезии тромбоцитов выше и ниже медианы

	Снижение адгезии тромбоцитов после добавления мАт к GPIb		p
	<62%	≥62%	
Пациенты с ранним развитием ИБС (n=84)	25 (29,7%)	59 (70,3%)	<0,001
Контрольная группа (n=64)	50 (78,1%)	14 (21,9%)	<0,001

Примечания. ИБС – ишемическая болезнь сердца; мАт – моноклональные антитела; GPIb – гликопротеин Ib; p – точный критерий Фишера.

участников исследования снижение адгезии было меньше медианы, у 21,9% пациентов – больше или равно медиане.

При сравнении исходных значений адгезии тромбоцитов, значений адгезии тромбоцитов после

добавления мАт к GPIb и значений относительного снижения адгезии тромбоцитов после добавления мАт к GPIb у всей исследуемой когорты пациентов в зависимости от уровней ФВ, разделенных на квартили, разницы выявлено не было (табл. 4).

Таблица 4. Зависимость адгезии тромбоцитов у всей исследуемой когорты по квартилям уровня ФВ

	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Исходная адгезия тромбоцитов	10,6 мВ (6,2; 14,5)	8,4 мВ (5,1; 14)	10,8 мВ (7,6; 17,4)	11,2 мВ (8,1; 15)	0,4
Адгезия тромбоцитов после добавления мАт к GPIb	2,8 мВ (1,3; 9,1)	2,1 мВ (1,3; 7,3)	4,1 мВ (1,9; 10,4)	3,8 мВ (1,8; 11,8)	0,1
Относительное снижение адгезии тромбоцитов после добавления мАт к GPIb (Δ)	58,8% (61,8; 79,7)	67,5% (27,2; 80,7)	47,5% (21,9; 78,1)	61,8% (21; 79,3)	0,6

Примечания. Q – квартиль; ФВ – фактор Виллебранда; мАт – моноклональные антитела; GPIb – гликопротеин Ib; мВ – милливольт; p – сравнение трех и более независимых групп (критерий Краскела-Уоллиса).

Различий в выраженности адгезии тромбоцитов у пациентов с ранним развитием ИБС в зависимости от приема антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота совместно с клопидогрелом, ацетилсалициловая кислота совместно с тикагре-

лором) до и после блокирования GPIIb рецепторов тромбоцитов не было выявлено (табл. 5).

При логистическом регрессионном анализе относительное снижение GPIIb-опосредованной адгезии тромбоцитов больше и равное медиане, мужской пол, сахарный диабет, значения ХС-ЛВП

Таблица 5. Адгезия тромбоцитов в зависимости от приема антитромбоцитарной терапии у пациентов с ранним развитием ИБС

Антитромбоцитарная терапия	Количество пациентов	Исходная адгезия, мВ	Адгезия после добавления мАт к GPIIb, мВ	Δ, %
Без терапии	6	12,7 (7,4; 13,5)	2,6 (1; 3,8)	75,8 (60,7; 83,2)
АСК	19	11,2 (8,3; 14,4)	3 (1,5; 9,2)	61,5 (37,2; 82,1)
Клопидогрел	9	5,9 (4,3; 7,5)	1,7 (0,6; 2,9)	73,2 (62,1; 81,5)
АСК + клопидогрел	41	7 (4,7; 13,4)	1,5 (1,2; 2,8)	77,4 (60,3; 84,6)
АСК + тикагрелор	9	8,8 (7,6; 15)	1,6 (1,3; 1,9)	81,7 (76,9; 88,3)
р	-	0,1	0,1	0,1

Примечания. ИБС – ишемическая болезнь сердца; АСК – ацетилсалициловая кислота; мВ – милливольт; мАт – моноклональные антитела; GPIIb – гликопротеин IIb; Δ – изменение адгезии тромбоцитов после блокирования мАт рецепторов к GPIIb тромбоцитов в сравнении с ее исходным значением; р – сравнение трех и более независимых групп (критерий Краскела-Уоллиса). Пациенты принимали АСК и клопидогрел в суточной дозе равной соответственно 100 и 75 мг. У 6 пациентов забор крови осуществляли при поступлении, до назначения антитромбоцитарной терапии.

<1 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л для женщин, курение и возраст были независимо связаны с ранним развитием ИБС (табл. 6).

Для проведения многофакторного анализа была построена логистическая регрессионная модель.

В модель вошли переменные, продемонстрировавшие независимую связь с ранним развитием ИБС в однофакторном анализе. Согласно построенной модели относительное снижение GPIIb-опосредованной адгезии тромбоцитов больше

Таблица 6. Однофакторный логистический регрессионный анализ взаимосвязи между вероятностью раннего развития ИБС и отдельными независимыми переменными

Переменная	Отношение шансов	95% доверительный интервал	р
Относительное снижение GPIIb-опосредованной адгезии тромбоцитов больше и равное медиане	8,4	3,9-7,9	<0,001
Мужской пол	4,1	2-8,2	<0,001
Сахарный диабет	3,2	1,1-9,2	0,02
ХС-ЛВП <1 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л для женщин	3	1,4-6,3	0,003
Курение	2,8	1,4-5,6	0,002
Возраст	1,4	1,1-1,9	0,004
Неблагоприятная наследственность в отношении ИБС	2	0,9-4,7	0,07
Артериальная гипертензия	1,9	0,7-4,9	0,1
ХС-ЛНП >3 ммоль/л	1,5	0,7-3	0,3
Ожирение	1,5	0,7-2,8	0,2

Примечания. ИБС – ишемическая болезнь сердца; GPIIb – гликопротеин IIb; ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

и равное медиане сохраняло связь с ранним развитием ИБС (ОШ 5,2; 95% ДИ: 2,1-12,6; $p < 0,001$) (табл. 7).

Обсуждение

Исследования часто показывают прямую связь между уровнем ФВ и риском неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, в то время как у здоровых людей такой связи не наблюдается [10, 23, 24]. Например, проспективное исследование ESCAT показало, что пациенты со стабильной ИБС, у которых возник ИМ или внезапная сердечная смерть за 2-летний период наблюдения, изначально имели выше уровень ФВ в крови, чем пациенты без этих событий. Относи-

Таблица 7. Многофакторный логистический регрессионный анализ взаимосвязи между вероятностью раннего развития ИБС и переменными с наивысшим уровнем значимости

Переменная	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Относительное снижение GPIIb-опосредованной адгезии тромбоцитов больше и равное медиане	5,2	2,1-12,6	<0,001
Мужской пол	3,1	1,1-8,6	0,02
Возраст	1,8	1,2-2,7	0,002
Сахарный диабет	2,5	1,7-9,3	0,1
Курение	2,1	0,8-5,4	0,09
ХС-ЛВП <1 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л для женщин	2,1	0,8-5,4	0,1

Примечания. ИБС – ишемическая болезнь сердца; GPIIb – гликопротеин IIb; ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

тельный риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС верхнего квантиля в зависимости от уровня ФВ был выше на 85%, чем у пациентов нижнего квантиля [25]. В исследованиях было показано наличие прямой связи между уровнем ФВ в крови и возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ [10, 23]. В отличие от пациентов с ИБС, у лиц, не имеющих этого заболевания, уровень ФВ является слабым независимым предиктором возникновения ИБС [26].

Во многих исследованиях, которые изучали влияние ФВ на развитие и течение ИБС, уровень ФВ в плазме крови измерялся при помощи иммуноферментного анализа [5-8]. Согласно результатам настоящего исследования более высокие значения уровней ФВ не были связаны с рано возникшей ИБС. Также уровень ФВ в крови не был связан с адгезией тромбоцитов до и после блокирования их GPIIb рецепторов. Это подтверждает, что не уровни ФВ, а его функциональное состояние критически важно на начальном этапе формирования артериального тромба.

Наша гипотеза была подтверждена результатами текущего исследования. Циркуляция крови в проточной камере сопровождалась взаимодействием ФВ с коллагеновой подложкой, что приводило к адгезии тромбоцитов к ней и, как следствие этого, увеличивало интенсивность рассеивания,

направленного на поверхность камеры лазерного излучения. Добавление мАт к рецепторам GPIIb тромбоцитов в образцы циркулирующей крови приводило к снижению адгезии и уменьшению рассеивания лазерного излучения. Мы обнаружили значительное расхождение в выраженности ингибирования адгезии после добавления мАт к рецепторам GPIIb тромбоцитов у пациентов с ранним развитием ИБС и у пациентов без этого заболевания. У пациентов с ранним развитием ИБС наблюдалось относительное снижение адгезии тромбоцитов с медианой в 77% после блокирования рецепторов GPIIb, тогда как у пациентов без ИБС всего 29,5% ($p < 0,001$). Исходя из этого, можно предположить, что «вклад» взаимодействия ФВ с рецепторами GPIIb тромбоцитов в адгезию тромбоцитов у пациентов с ранним развитием ИБС выше, чем у пациентов без ИБС. Логистический регрессионный анализ показал, что с поправкой на традиционные факторы риска ИБС, снижение адгезии тромбоцитов $\geq 62\%$ после блокирования рецепторов GPIIb увеличивало вероятность наличия раннего развития ИБС (ОШ 5,2; 95% ДИ: 2,1-12,6; $p < 0,001$). Следует также отметить, что прием анти-тромбоцитарных препаратов (ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, тикагрелора) пациентами с ранним развитием ИБС не оказывал влияния на выраженность снижения адгезии тромбоцитов после блокирования их рецепторов GPIIb. Подобный факт позволяет осуществлять оценку динамики

адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIIb без учета вышеупомянутых антитромбоцитарных препаратов.

Заключение

Более выраженное снижение при повышенной скорости сдвига адгезии тромбоцитов в ответ на блокирование взаимодействия их рецепторов GPIIb с ФВ у пациентов с ранним развитием ИБС в сравнении с пациентами без этого заболевания указывает на возможную роль «чрезмерного» взаимодействия ФВ с тромбоцитами в патогенезе раннего развития ИБС.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ #21-15-00029

Список литературы / References

1. Barbarash O, Karpov Yu, Kashtalap V, Boshchenko A, Ruda M, Akchurin R, et al. Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol.* 2020;11:201-250. In Russian. (Барбараш О., Карпов Ю., Каушалан В., Бощенко А., Руда М., Акчурин Р. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;11:201-250). <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
2. Pendu R, Terraube V, Christophe OD, Gabmberg CG, de Groot PG, Lenting PJ, et al. P-selectin glycoprotein ligand 1 and beta2-integrins cooperate in the adhesion of leukocytes to von Willebrand factor. *Blood.* 2006;108(12):3746-3752. doi: 10.1182/blood-2006-03-010322.
3. Zeitouni M, Clare RM, Chiswell K, Abdulrahim J, Shab N, Pagidipati NP, et al. Risk Factor Burden and Long-Term Prognosis of Patients With Premature Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(24):e017712. doi: 10.1161/jaha.120.017712.
4. Awad-Elkarim AA, Bagger JP, Albers CJ, Skinner JS, Adams PC, Hall RJ. A prospective study of long term prognosis in young myocardial infarction survivors: the prognostic value of angiography and exercise testing. *Heart.* 2003;89(8):843-847. doi: 10.1136/heart.89.8.843.
5. Rutten B, Maseri A, Cianflone D, Laricchia A, Cristell NA, Durante A, et al. Plasma levels of active Von Willebrand factor are increased in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: a multicenter and multiethnic study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4(1):64-74. doi: 10.1177/2048872614534388.
6. Li Y, Li L, Dong F, Guo L, Hou Y, Hu H, et al. Plasma von Willebrand factor level is transiently elevated in a rat model of acute myocardial infarction. *Exp Ther Med.* 2015;10(5):1743-1749. doi: 10.3892/etm.2015.2721.
7. Chion CK, Doggen CJ, Crawley JT, Lane DA, Rosendaal FR. ADAMTS13 and von Willebrand factor and the risk of myocardial infarction in men. *Blood.* 2007;109(5):1998-2000. doi: 10.1182/blood-2006-07-038166.
8. Willeit P, Thompson A, Aspelund T, Rumley A, Eiriksdottir G, Lowe G, et al. Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and updated meta-analyses. *PLoS One.* 2013;8(2):e55175. doi: 10.1371/journal.pone.0055175.
9. Roberts J, Flood V. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol.* 2015;37:11-17. doi: 10.1111/ijlh.12345.
10. Ray KK, Morrow DA, Gibson CM, Murphy S, Antman EM, Braunwald E. Predictors of the rise in vWF after ST elevation myocardial infarction: implications for treatment strategies and clinical outcome: An ENTIRE-TIMI 23 substudy. *Eur Heart J.* 2005;26(5):440-446. doi: 10.1093/eurheartj/ehi104.
11. Xu AG, Xu RM, Lu CQ, Yao MY, Zhao W, Fu X, et al. Correlation of von Willebrand factor gene polymorphism and coronary heart disease. *Mol Med Rep.* 2012;6(5):1107-1110. doi: 10.3892/mmr.2012.1037.
12. Dürner K. *Klinische Chemie und Hämatologie: 69 Tabellen; [Taschenrechnerbuch].* 2009: Georg Thieme Verlag.
13. Budde U, Pieconka A, Will K, Schneppenheim R. Laboratory testing for von Willebrand disease: contribution of multimer analysis to diagnosis and classification. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(5):514-521. doi: 10.1055/s-2006-947866.
14. Zheng Y, Chen J, Lypez JA. Flow-driven assembly of VWF fibres and webs in in vitro microvessels. *Nat Commun.* 2015;6:7858. doi: 10.1038/ncomms8858.
15. Kim DA, Ashworth KJ, Di Paola J, Ku DN. Platelet α -granules are required for occlusive high-shear-rate thrombosis. *Blood Adv.* 2020;4(14):3258-3267. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002117.
16. Schoeman RM, Lehmann M, Neeves KB. Flow chamber and microfluidic approaches for measuring thrombus formation in genetic bleeding disorders. *Platelets.* 2017;28(5):463-471. doi: 10.1080/09537104.2017.1306042.
17. Brazilek RJ, Tovar-Lopez FJ, Wong AKT, Tran H, Davis AS, McFadyen JD, et al. Application of a strain rate gradient microfluidic device to von Willebrand's disease screening. *Lab Chip.* 2017;17(15):2595-2608. doi: 10.1039/c7lc00498b.
18. Avtaeva Yu, Melnikov I, Gabbasov Z. Real-time registration of platelet adhesion on a fibrinogen coating immobilized on an optical substrate under flow conditions. *Cellular technologies in biology and medicine.* 2018;1:48-52. In Russian. (Автаева Ю., Мельников И., Габбасов З. Регистрация в реальном времени адгезии тромбоцитов на иммобилизованном на оптической подложке фибриногеном покрытии в условиях потока. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2018;1:48-52).

19. Gabbasov ZA, Avtaeva YN, Melnikov IS, Okbota SD, Caprnda M, Mozos I, et al. Kinetics of platelet adhesion to a fibrinogen-coated surface in whole blood under flow conditions. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(9):e23939. doi: 10.1002/jcla.23939.
20. Neeland IJ, Patel RS, Eshtebardi P, Dbawan S, McDaniel MC, Rab ST, et al. Coronary angiographic scoring systems: an evaluation of their equivalence and validity. *Am Heart J.* 2012;164(4):547-552.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.07.007.
21. Yanushevskaya E, Barkevich E, Khaspekova S, Naimusbin J, Vlasik T, Likhacheva E, et al. Determination of von Willebrand factor by ELISA using monoclonal antibodies. Application of the method for the diagnosis of von Willebrand's disease. *Hematology and Transfusiology.* 2005;50(2):20-25. In Russian. (Янушевская Е, Баркевич Е, Хаспекова С, Наймушин Я, Власик Т, Лихачева Е и др. Определение фактора Виллебранда с помощью иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител. Применение метода для диагностики болезни Виллебранда. *Гематология и трансфузиология.* 2005;50(2):20-25).
22. Rana A, Westein E, Niego B, Hagemeyer CE. Shear-Dependent Platelet Aggregation: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:141. doi: 10.3389/fcvm.2019.00141.
23. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J.* 1991;66(5):351-355. doi: 10.1136/brt.66.5.351.
24. Rumley A, Lowe GD, Sweetnam PM, Yarnell JW, Ford RP. Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Heart Study. *Br J Haematol.* 1999;105(1):110-116.
25. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med.* 1995;332(10):635-641. doi: 10.1056/nejm199503093321003.
26. Viscber UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1186-1193. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01949.x.

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.
- 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, абстракт и конфликт интересов 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, а также ORCID каждого автора. 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).
- 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). Оформляется на двух языках, русском и английском.
- 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). 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).

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».