

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ КАСКАДНОМ ИНГИБИРОВАНИИ ХОЛЕСТЕРИНА

Объедкова Н.Ю.¹, Маль Г.С.¹, Цуканова Ю.А.²

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия, e-mail: lewis77@yandex.ru

²ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница», Курск, Россия

Проблема резидуального риска представляет собой одно из актуальных направлений в кардиологии. Цель исследования: оценить возможность стратификации резидуального риска у пациентов с ишемической болезнью сердца при каскадной гиполипидемической терапии методом аутофлюоресценции конечных продуктов гликирования. В ходе проведения исследования с участием 120 мужчин с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией была проведена коррекция дислипидемии каскадно: на первом этапе розувастатин 20 мг был предписан всем участникам исследования, при отсутствии снижения таргетного уровня липопротеинов низкой плотности через 1,5 месяца больных переводили на сочетание розувастатина и эзетимиба 20+10 мг, а далее – на тройную схему с добавлением алирокумаба 150 мг подкожно 1 раз в 14 дней. Дополнительно измеряли индекс аутофлюоресценции в коже пациента. На монотерапии достигли целевого уровня 27,5% пациентов, на двойной комбинации 60%, на тройной – 12,5%. При расчете индекса аутофлюоресценции по визитам его динамика отрицательна на каскадной гиполипидемической терапии. Оценка вероятности наличия очень высокого резидуального риска является статистически значимым предиктором ($p = 0,028$). Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 66,7% и 86,7% соответственно. Каскадное ингибирование холестерина при использовании двух- и трехкомпонентной схемы с наиболее эффективным способом достижения целевого уровня липопротеинов низкой плотности и дальнейшего его удержания является одним из основополагающих аспектов снижения уровня резидуального риска.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, остаточный риск, статины.

NEW POSSIBILITIES FOR DETERMINING RESIDUAL RISK IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE WITH CHOLESTEROL CASCADES INHIBITION

Obedkova N.Yu. ¹, Mal G.S. ¹, Cukanova Ju.A. ²

¹Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia, e-mail: lewis77@yandex.ru;

²Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russia

The problem of residual risk is one of the current areas in cardiology. The purpose of the study was to estimate the possibility of residual risk stratification for patients with ischemic heart disease during cascade lipid-lowering therapy using the autofluorescence of advanced glycation end products. During the study involving 120 men with coronary heart disease and comorbid pathology, dyslipidemia was corrected in a cascade manner: at the first stage, rosuvastatin 20 mg was prescribed to all patients, if the target low density lipoprotein level was not reached after 6 weeks, patients were transferred to a combination of rosuvastatin and ezetimibe 20 + 10 mg, if not reached - to a triple regimen with the addition of alirocumab 150 mg subcutaneously once every 2 weeks. Additionally, the autofluorescence index of CPG in the patient's skin was measured. 27.5% of patients achieved the target level with monotherapy, 60% with the double combination, and 12.5% with the triple combination. After calculating the autofluorescence index by visits, its dynamic is negative with cascade lipid-lowering therapy. The probability estimate of the presence of very high residual risk is a statistically significant predictor ($p = 0.028$). The sensitivity and specificity of the resulting predictive model were 66.7% and 86.7%, respectively. Cascade inhibition of cholesterol using a two- and three-component scheme with the most effective way to achieve the target LDL level and its further maintenance is one of the fundamental aspects of reducing the high level of residual risk.

Keywords: atherosclerosis, coronary heart disease, dyslipidemia, residual risk, statins.

Введение

Оценка резидуального (остаточного) сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) многогранна, включает различные патогенетические компоненты, неразрывно связанные друг с другом: липидный, воспалительный, тромботический [1-3]. Именно при недостаточном контроле параметров липид-транспортной системы, нарастающей эндотелиальной дисфункции ввиду неконтролируемого уровня артериального давления, повреждающего действия провоспалительных агентов возможно повторное наступление нежелательных кардиоваскулярных событий, которые снижают качество жизни больных и увеличивают летальность [4-6]. Новейшие подходы к стратификации резидуального риска включают различные прогностические маркеры, которые косвенно могут дать представление об остаточном риске у пациента; однако их определение «здесь и сейчас» зачастую невозможно в силу различных причин [7-9]. В последнее время одним из перспективных направлений при изучении биохимических параметров считают конечные продукты гликирования (КПГ), являющиеся продуктами биохимических реакций гликозилирования липидов, белков, нуклеиновых кислот [10; 11]. Интенсивное образование КПГ в том числе свидетельствует об интенсивных процессах гликирования волокон эластина и коллагена стенки сосуда, что ведет к прогрессированию эндотелиальной дисфункции, а значит, приводит к интенсификации атеросклероза [12; 13]. Опыт использования портативных ридеров КПГ, работающих с использованием метода аутофлуоресценции для оценки резидуального риска, до сих пор ограничен.

Цель исследования – оценить возможность стратификации резидуального риска у пациентов с ИБС, находящихся на каскадной гиполипидемической терапии, с помощью определения индекса аутофлуоресценции КПГ портативным ридером.

Материал и методы исследования. Проведено одноцентровое проспективное исследование на базе ОБУЗ «Курская городская больница № 6» с участием 120 мужчин с установленным диагнозом ИБС, которые подписали добровольное информированное согласие на участие (протокол регионального этического комитета № 3 от 15 марта 2023 г.). Критерии включения пациентов в исследование: возрастной диапазон 55-75 лет, мужской пол, дислипидемия в сочетании с различными формами ИБС и коморбидной патологией. Критерии исключения: женский пол, тяжелая сопутствующая патология в виде сахарного диабета с множественными осложнениями, выраженного снижения функции почек, морбидного ожирения, сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, выраженной гипертриглицеридемии более 5 ммоль/л. Всем участникам исследования была назначена коррекция дислипидемии: первый этап – розувастатин 20 мг однократно per os, далее по прошествии срока в 1,5 месяца в случае отсутствия достижения целевого уровня

липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ниже 1,4 ммоль/л пациентов переводили на сочетание розувастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг. При отсутствии эффективности снижения ЛПНП по прошествии 1,5 месяцев пациентов переводили на тройную комбинацию с включением моноклональных антител-ингибиторов к PCSK9 (иPCSK9) – алирокумаба – в дозе 150 мг 1 раз в 14 дней подкожно. Всем пациентам была назначена адекватная терапия основного и сопутствующих заболеваний, в том числе антиангинальная, антигипертензивная, гипогликемическая. Всего было запланировано 4 визита, медиана наблюдения составила 18 недель.

Были использованы общеклинические методы исследования: определение общего анализа крови, биохимического анализа крови – липидограммы, общего белка, билирубина и его фракций, трансаминаз, креатинина, мочевины, электролитов крови – на старте исследования, далее – по визитам с шагом в 6 недель. Кроме того, пациентам однократно определяли уровень липопротеина (а) (Лп(а)). Инструментальные методы включали: регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ); а также неинвазивное определение КПП с помощью портативного ридера – AGE Reader – методом аутофлюоресценции КПП на чистой коже внутренней поверхности предплечья трехкратно с вычислением среднего значения индекса аутофлюоресценции (иАУФ), которое проводилось на каждом визите. Исследование было запланировано и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г. Статистическая обработка данных была осуществлена с помощью отечественного программного обеспечения StatTech v. 4.8.8. Показатели описывали с помощью критерия Шапиро - Уилка, критерия Краскела - Уоллиса; средние значения – общепринятыми методами в зависимости от нормальности распределения. Использовали метод логистической регрессии, а также метод анализа ROC-кривых. Данные считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе анализа собранных данных анамнеза и общего осмотра выявлены следующие особенности: средний возраст составил 66,5 лет (95% ДИ 64,00-70,75), индекс массы тела $29,38 \pm 3,99 \text{ м}^2$ (95% ДИ 27,89–30,87), окружность талии $97,73 \pm 12,68 \text{ см}$ (95% ДИ 93,00–102,47). По сопутствующей патологии: пациенты имели неконтролируемую артериальную гипертензию (АГ) на старте исследования в 45% ($n=54$) случаев, СД 2 типа в 43% ($n=52$), метаболический синдром в 17,5% ($n=21$). Мультифокальный атеросклероз диагностирован у 12,5% пациентов ($n=15$), ожирение 1 степени у 40% пациентов ($n=48$), 2 степени – у 22,5% пациентов ($n=27$). Курили 46% ($n=55$) пациентов, нерационально питались 77% ($n=92$), вели малоподвижный образ жизни 70% ($n=83$), имели отягощенный анамнез по сердечно-сосудистой патологии 48% ($n=57$). Данные основных биохимических показателей представлены в таблице.

Основные биохимические показатели пациентов на старте исследования

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q₁ – Q₃	n	min	max
ОХ, M ± SD, ммоль/л	5,00 ± 1,34	4,50 – 5,50	120	3,00	7,20
ЛПНП, M ± SD, ммоль/л	3,12 ± 1,18	2,68 – 3,56	120	1,36	5,30
Лп(а), Me, г/л	0,56	0,34 – 0,77	120	0,20	1,01
ТГ, M ± SD, ммоль/л	1,61 ± 0,77	1,32 – 1,90	120	0,40	3,60
ЛПВП, Me, ммоль/л	1,10	1,00 – 1,20	120	0,70	2,11
Глюкоза, M ± SD, ммоль/л	6,33 ± 1,49	5,77 – 6,88	120	4,00	10,10
КПГ, Me	2,80	2,20 – 4,07	120	1,80	5,20

Примечание: ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

В соответствии с таблицей 1 ни один из включенных в исследование пациентов не достиг требуемого уровня ЛПНП < 1,4 ммоль/л, что считают обязательным для больных ИБС очень высокого кардиоваскулярного риска в соответствии с современными клиническими рекомендациями [14]. Средний уровень глюкозы для пациентов составлял 6,33 ± 1,49 ммоль/л (95% ДИ 5,77–6,88), что является тенденцией к повышению. Показатель Лп(а) в среднем составлял 0,56 (95% ДИ 0,34–0,77); при значении Лп(а) более 0,5 г/л можно сделать вывод о наличии наследственной предрасположенности к более агрессивному течению атеросклеротических процессов, а также, возможно, низкой эффективности традиционных схем гиполипидемической терапии.

В ходе каскадной коррекции ингибирования холестерина динамика снижения ЛПНП стала основой для разделения пациентов на когорты. Участники исследования, достигшие целевого уровня ЛПНП на монотерапии розувастатином за 6 недель (27,5%), составили когорту 1 (n=33), на фиксированной комбинации (60%) – когорту 2 (n=72), на тройной терапии (12,5%) – когорту 3 (n=15). Примечательно, что тройная терапия показала значительное снижение первоначального уровня ЛПНП более чем на 85%, что напрямую согласуется с результатами прорывного исследования ODYSSEY OUTCOMES [15]. Темпы снижения уровня ЛПНП до целевых значений представлены на рис. 1.

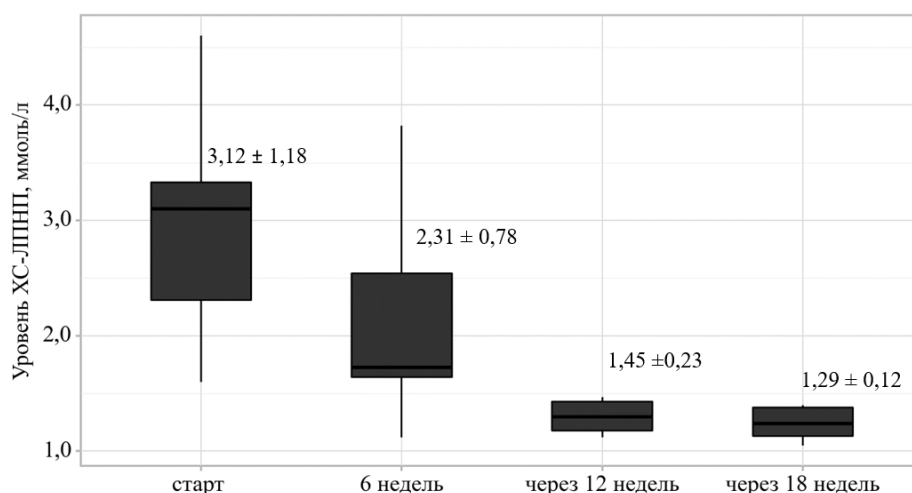


Рис. 1. Динамика достижения целевого уровня ЛПНП участниками исследования

При определении иАУФ методом аутофлуоресценции с помощью портативного ридера в соответствии с уникальными особенностями пациента – возрастом, толщиной кожной складки, интенсивностью реакций гликирования, количеством КПП, воспалительным статусом – прибор автоматически относит пациента в различные цветовые диапазоны: красный – очень высокий риск (иАУФ>3), оранжевый – высокий резидуальный риск (иАУФ 2,4-3), желтый – умеренное значение (иАУФ 1,7-2,4), зеленый – низкий риск (иАУФ<1,7). При расчете показателей были получены следующие изменения средних значений иАУФ в ходе проведения четырех визитов у исследуемых пациентов с ИБС: на 1-м визите значение иАУФ составило 3,1 (95% ДИ 2,20–4,07), на втором – 3,0 (95% ДИ 2,12–4,00), на 3-м – 2,6 (95% ДИ 2,02–3,88), на 4-м – 2,5 (95% ДИ 2,00–3,71), что имело статистически значимые различия по критерию Фридмана при $p<0,05$ (рис. 2).

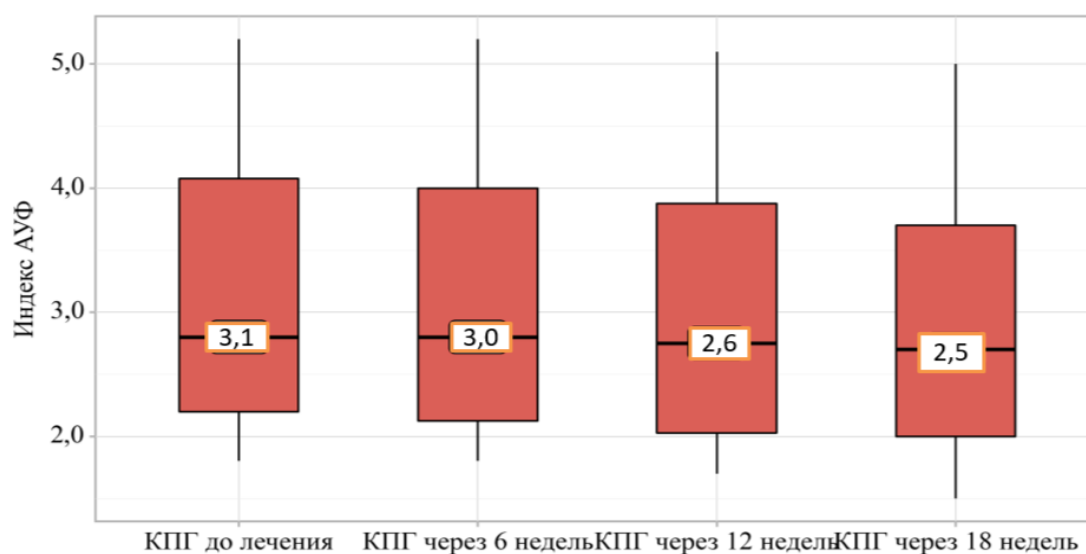


Рис. 2. Изменение иАУФ у пациентов за 4 визита

На диаграмме, представленной на рис. 2, можно заметить снижение средних значений иАУФ при комплексном подходе к лечению пациентов на основе адекватной, в том числе многокомпонентной гиполипидемической, терапии заболеваний.

Для определения взаимосвязей высоких градаций резидуального риска и значения ЛПНП через 18 недель, а значит, и достижения таргетного значения, была выработана теория о прогностической модели на основе статистического метода, а именно – бинарной логистической регрессии. Это охарактеризовало возможность предикции очень высокого резидуального риска на основе определения иАУФ в ходе коррекции нарушения липидного обмена. Число наблюдений составило 120. Было составлено уравнение:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \text{ а именно } z = -10,728 + 8,307 \text{ХЛПНП через 18 недель},$$

где Р – оценка вероятности наличия очень высокого резидуального риска, z – значение логистической функции, ХЛПНП через 18 недель – ЛПНП через 18 недель (ммоль/л). При увеличении ЛПНП через 18 недель на 1 ммоль/л на фоне высокого иАУФ (красный диапазон) при неэффективности ингибирования холестерина или недостаточном удержании целевого уровня шансы возрастания уровня резидуального риска до очень высокого увеличивались в 53,354 раза при $p < 0,05$.

В ходе анализа дискриминационных возможностей искомой регрессионной модели с применением ROC-анализа выведена следующая закономерность. Оценка вероятности Р является статистически значимым предиктором очень высокого резидуального риска ($AUC = 0,736$; 95% ДИ: 0,555 – 0,917, $p = 0,028$). Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 66,7% и 86,7% соответственно (рис. 3).

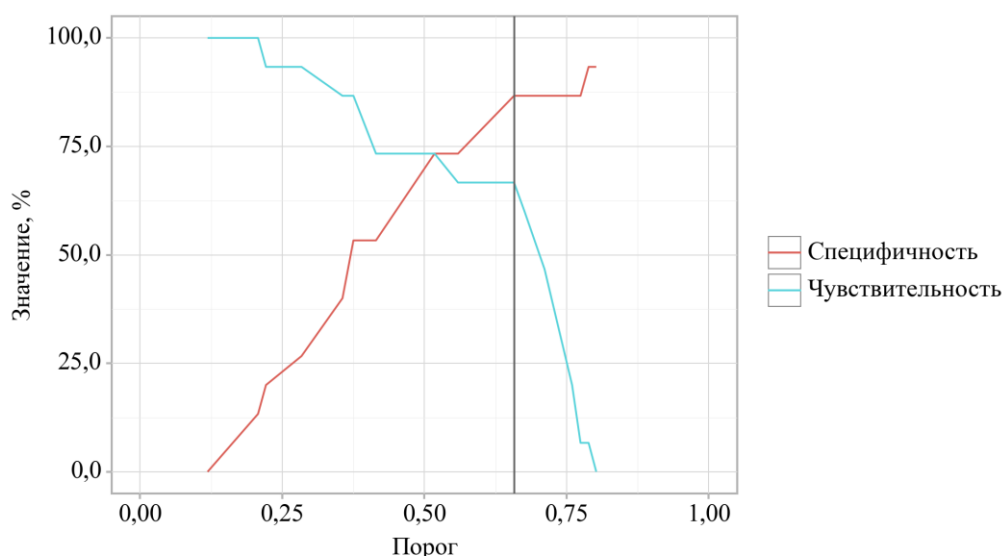


Рис. 3. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности очень высокого резидуального риска

Таким образом, каскадное ингибирование холестерина при использовании двух- и трехкомпонентной схемы с наиболее эффективным способом достижения целевого уровня ЛПНП и дальнейшего его удержания является одним из основополагающих аспектов снижения уровня резидуального риска. Определение иАУФ в динамике, демонстрация возможностей некоторого его снижения на фоне адекватной терапии основных заболеваний и многокомпонентной гиполипидемической терапии косвенно демонстрирует возможность модификации величины остаточного риска.

Заключение. Липидный компонент остаточного риска является одним из его важнейших патогенетических компонентов, который, наряду с тромботическим и воспалительным, создает триединство патогенеза резидуального риска. Коррекция дислипидемии на основе каскадного ингибирования холестерина с использованием многокомпонентных схем позволяет достичь и удержать целевое значение параметра ЛПНП, что является критически важным. В противном случае, в соответствии с результатами проведенного исследования, при увеличении уровня ЛПНП на 1 ммоль/л через 18 недель и высоком уровне иАУФ предикция очень высокого резидуального риска возможна с чувствительностью и специфичностью 66,7% и 86,7% соответственно.

Список литературы

1. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Atherogenic Lipoproteins for the Statin Residual Cardiovascular Disease Risk. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13499. DOI: 10.3390/ijms232113499.
2. 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.
3. Обьедкова НЮ, Маль ГС, Селихова ЕМ, Обьедков ЕГ. Прогрессирование гиперлипидемии как результат перенесенной новой коронавирусной инфекции у больных ишемической болезнью сердца. *Innova.* 2023;(31):59-62. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54658682>
4. Delialis D, Georgiopoulos G, Aivalioti E, Konstantaki C, Oikonomou E, Bampatsias D. et. al. Remnant cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic J Cardiol.* 2023:S1109-9666(23)00063-5. DOI: 10.1016/j.hjc.2023.04.007.

5. Yang J, Wang Y, Xi Z, Ma Y, Shao C, Wang W, Tang YD. Remnant-Like Particle Cholesterol and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(12):452. DOI: 10.3390/jcdd9120452.
6. Liu HH, Guo YL, Zhu CG, Wu NQ, Gao Y, Xu RX et al. Synergistic effect of the commonest residual risk factors, remnant cholesterol, lipoprotein(a), and inflammation, on prognosis of statin-treated patients with chronic coronary syndrome. *J Transl Med.* 2022;20(1):243. DOI: 10.1186/s12967-022-03448-x.
7. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park JG, Sever PS et al. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation.* 2018;138(2):131-140. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034032.
8. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1 β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2020;41(23):2153-2163. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz542.
9. Sosnowska B., Surma S., Banach M. Targeted Treatment against Lipoprotein (a): The Coming Breakthrough in Lipid Lowering Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(12):1573. DOI: 10.3390/ph15121573.
10. Arshi, B., Chen, J., Ikram, M.A. et al. Advanced glycation endproducts, cardiac function and heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Diabetologia.* 2023; 66: 472–481. DOI: 10.1007/s00125-022-05821-3.
11. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxid Med Cell Longev.* 2020. 18:3818196. DOI: 10.1155/2020/3818196.
12. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2021;42(47):4791-4806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab551.
13. Ridker PM. Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(25):3320-3331. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.082.
14. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471.

15. Henry P., Cariou B., Farnier M., Lakhdari SL, Detournay B. Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in a real-life setting in France: Insights from the ODYSSEY APPRISE study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2023;116(1):3-8. DOI: 10.1016/j.acvd.2022.10.004.