

Тюрина Александра Вячеславовна

**ВЛИЯНИЕ АТЕРОГЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ НА ПРОГНОЗ И ТЕЧЕНИЕ
АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С РАННЕЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

3.1.20 – Кардиология

3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук

ЕЖОВ Марат Владиславович

доктор биологических наук

АФАНАСЬЕВА Ольга Ильинична

Официальные оппоненты:

Минушкина Лариса Олеговна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Денисенко Александр Дорوفеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией регуляции липидного обмена отдела биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д.15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А и на сайте <https://cardioweb.ru>).

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 года

**Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор**

УСКАЧ Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться главной причиной смертельных исходов во всем мире. В российской популяции количество лиц, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), превышает 5%, общая заболеваемость ИБС в 2021 г. составила 5101 случай на 100 тыс. населения [Бойцов С.А., 2023]. Проблематика ССЗ особенно актуальна для молодых лиц трудоспособного возраста. Так, в исследовании PURE (**P**rospective **U**rban and **R**ural **E**pidemiological study, n = 155722, средний возраст участников 50 ± 10 лет, 58% женщин, медиана наблюдения 9,5 лет) было зарегистрировано 7980 новых случаев ССЗ, 10234 смертельных исходов, включая 2917 от сердечных причин, и показано, что значительное количество сердечно-сосудистых осложнений (ССО) можно было избежать за счет коррекции модифицируемых факторов риска [Yusuf S. et al, 2020]. Несмотря на снижение частоты госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии среди пожилых, соответствующей динамики среди лиц в возрасте до 55 лет не наблюдается [Zhang D. et al, 2022]. В регистре CLARIFY (**T**he **p**rospe**C**tive **o**bservational **L**ongitudin**A**l **R**eg**I**stry **o**F patients with stable coronary arter**Y** disease), включившего больных из 45 стран мира было продемонстрировано, что средний возраст манифестации ИБС в Российской Федерации ниже, чем в других странах [Mesnier J. et al, 2021]. В совокупности классические факторы риска определяют 90% популяционного риска, связанного с первым в жизни инфарктом миокарда, у мужчин и 94% - у женщин [Yusuf S. et al, 2004]. Для достижения цели, установленной Организацией Объединённых Наций, по сокращению преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний на треть к 2030 году необходимо исследовать все факторы, которые бы способствовали более раннему выявлению пациентов, имеющих высокий риск ССЗ. Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) является основным причинным фактором риска атеросклеротических ССЗ. Согласно различным клиническим рекомендациям, уровень ХС ЛНП следует строго контролировать для первичной и вторичной профилактики ССО. В настоящее время можно выделить три основные составляющие резидуального риска: липидный, ассоциированный преимущественно с повышенной концентрацией триглицеридов (ТГ) и липопротеида(а) [Лп(а)], воспалительный и тромботический, ассоциированный с Лп(а), который, будучи генетически детерминированным фактором

риска атеросклеротических ССЗ, за счет уникальности своего строения, служит связующим звеном между процессами атеросклероза, тромбоза и воспаления [Kronenberg F. et al, 2022]. Хроническое воспаление является важным состоянием, связанным с развитием атеросклеротического процесса. Признаки местного неспецифического воспалительного процесса при атеросклерозе прослеживаются от самых ранних стадий поражения артериальной стенки до стадии дестабилизации и тромбоза атеросклеротической бляшки. Изучение взаимосвязи между атерогенными липопротеидами, воспалением, показателями гуморального и клеточного иммунитета в контексте раннего развития ИБС является актуальной проблемой современной кардиологии.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время установлено, что Лп(а) является причинным фактором ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, стенозирующего атеросклероза периферических и сонных артерий [Langsted A. 2016; Nordestgaard B.G. 2010, 2016; Tsimikas S. 2017, 2018; Kamstrup 2009, 2014; Афанасьева О.А. 2021]. Несмотря на разнообразие исследований, посвящённых изучению роли хронического воспаления в атерогенезе [Libby P. 2004, Ridker P. 2019, Kaptoge S. 2010, Nidorf S. 2020, Everett B. 2020 и др.], в настоящее время отсутствуют работы о влиянии клеточного и гуморального иммунитета на фоне повышенной концентрации Лп(а) на риск развития ССО и прогрессирования атеросклероза в коронарных и сонных артериях у пациентов с ранней ИБС.

Цель исследования: изучить влияние атерогенных липопротеидов, факторов гуморального и клеточного иммунитета и адекватности коррекции факторов риска на течение атеросклероза и прогноз у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости классических факторов риска и гиперлипотеидемии(а) у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца.
2. Оценить риск сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от исходного уровня атерогенных липопротеидов и фенотипа апобелка(а) [апо(а)] у лиц с ранней манифестацией ишемической болезни сердца при проведении длительного наблюдения.

3. Определить связь различных показателей липидного спектра (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности (ХС неЛВП), скорректированный и рассчитанный по разным формулам холестерин липопротеидов низкой плотности), липопротеида(а), окисленных липопротеидов низкой плотности и факторов гуморального и клеточного иммунитета с течением ишемической болезни сердца у пациентов по данным ретроспективного наблюдения.

4. Оценить особенности течения ИБС и динамику атеросклероза в коронарном и каротидном бассейнах с учётом коррекции факторов риска атеросклероза, приверженности и адекватности гиполипидемической терапии.

Научная новизна. Впервые продемонстрировано, что:

- низкомолекулярный фенотип (НМ) апо(а) является предиктором более раннего развития инфаркта миокарда у больных с ранней манифестацией ИБС независимо от классических факторов риска, терапии статинами и повышенной концентрации Лп(а);
- лимфоцитарно-моноцитарный индекс (ЛМИ) менее 4,18 является маркером развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно на фоне повышенной концентрации Лп(а), независимо от классических факторов риска;
- содержание моноцитов крови более $0,54 \times 10^9/\text{л}$ на фоне концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл ассоциируется с прогрессированием каротидного и коронарного атеросклероза независимо от классических факторов риска, терапии статинами и достижения целевого уровня ХС ЛНП;
- сочетание количества моноцитов крови более $0,54 \times 10^9/\text{л}$ и концентрации ХС неЛВП $\geq 3,8$ ммоль/л связано с увеличением риска прогрессирования атеросклероза как в коронарных, так и сонных артериях.

Теоретическая и практическая значимость. Концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл является предиктором ранней ИБС независимо от классических факторов риска. НМ фенотип апо(а) является фактором риска развития инфаркта миокарда после дебюта ИБС вне зависимости от концентрации Лп(а) и факторов риска атеросклероза. У пациентов с ранней манифестацией ИБС содержание моноцитов $\geq 0,54 \times 10^9/\text{л}$ и ЛМИ $< 4,18$, но не уровень С-реактивного белка (СРБ) ≥ 2 мг/л, являются маркерами развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования атеросклероза сонных и коронарных артерий. Неадекватный контроль артериальной гипертензии ассоциируется с

увеличением вероятности прогрессирования коронарного и каротидного атеросклероза независимо от классических факторов риска атеросклероза и терапии статинами.

Методология и методы исследования. Для достижения поставленной цели проведено двухэтапное исследование: первый этап – проспективное исследование риска ССО в зависимости от исходного уровня атерогенных липопротеидов и фенотипа апобелка(а) у лиц с ранней ИБС при проведении длительного наблюдения, а также прогрессирования атеросклероза коронарных и сонных артерий в зависимости от исходного содержания моноцитов, уровня лимфоцитарно-моноцитарного индекса и концентрации атерогенных липопротеидов. В рамках ретроспективной части исследования определялась связь показателей липидного спектра, факторов гуморального, клеточного иммунитета и маркёров воспаления с течением ИБС. Набор использованных методов исследования и статистической обработки соответствует поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл ассоциируется с ранней манифестацией ИБС независимо от классических факторов риска и исходных показателей общего холестерина (ОХС), ХС неЛВП и ХС ЛНП. Манифестация ИБС у пациентов с повышенной концентрацией Лп(а) происходит в среднем на 7 лет раньше, чем у пациентов с уровнем Лп(а) < 30 мг/дл.
2. Уровень аутоантител класса IgG против окисленных ЛНП < 52 лаб. ед. на фоне концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл ассоциируется с повышением вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ранней манифестацией ИБС в 2,5 раза.
3. Концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл связана с повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 60% независимо от классических факторов риска и терапии статинами у пациентов с ранней манифестацией ИБС. Увеличение лимфоцитарно-моноцитарного индекса на 1 единицу ассоциируется со снижением вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений на 20%, независимо от классических факторов риска, уровня липидов и приема статинов.
4. Низкомолекулярный фенотип апо(а) является предиктором развития инфаркта миокарда у больных с ранней манифестацией ИБС независимо от классических факторов риска, приёма статинов и концентрации Лп(а).
5. Концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл и недостижение целевого уровня артериального

давления ассоциируются с прогрессированием атеросклероза в коронарных и сонных артериях независимо от пола, возраста, приверженности к терапии статинами и достижения уровня ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л.

6. Количество моноцитов более $0,54 \times 10^9$ /л на фоне повышенного уровня Лп(а) и ХС неЛВП ассоциируется с увеличением риска прогрессирования атеросклероза в коронарных и сонных артериях у больных с ранней ИБС.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова и лаборатории проблем атеросклероза НИИ экспериментальной кардиологии им. ак. В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений ($n = 300$), современными методами исследования и статистического анализа, которые соответствуют цели работы и поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных, продемонстрированных в приведенных таблицах и рисунках. Материалы диссертации были доложены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 28 июня 2022 года, протокол №94.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 19 печатных работ: 6 статей в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, и 13 тезисов. Материалы работы представлены на: 89-91 конгрессах Европейского общества атеросклероза (Хельсинки, Финляндия, 2021; Милан, Италия, 2022; Манхайм, Германия, 2023), Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2022); ежегодных Всероссийских научно-практических конференциях «Кардиология на марше» в 2022 и 2023 гг.

Личный вклад автора. Автор проводила отбор пациентов согласно критериям включения и исключения, анализ медицинской документации, создание и заполнение базы данных, расчет ХС ЛНП по различным формулам исходно и в динамике, выполняла статистическую обработку материала, представляла результаты работы в виде публикаций и научных докладов на международных и российских конференциях.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав и приложения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы, включающего 182 публикации отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 таблицами и 47 рисунками

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 300 пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, из них основную группу составили 200 пациентов с ранней манифестацией ИБС в анамнезе – до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин. Критериями включения были: стенозирующий ($\geq 50\%$) атеросклероз одной или нескольких коронарных артерий по данным ангиографии; верифицированная ишемия миокарда или наличие в анамнезе данных о реваскуляризации миокарда или перенесённом инфаркте миокарда, подтвержденном документально. Контрольную группу составили 100 лиц без ИБС, а также стенозирующего атеросклероза сонных и периферических артерий. Критериями исключения являлись: хроническая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ), злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, носительство вируса иммунодефицита человека, гепатита В и С. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации о правах человека. Перед включением в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, протокол №251 от 25.11.2019 г. Ретроспективно для всех больных группы ИБС были собраны данные о показателях липидного спектра, концентрации Лп(а) и клинического анализа крови на момент манифестации ИБС, у пациентов контрольной группы — на первом визите в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (**рис.1**). При повторном визите проводили клинический анализ крови, определяли показатели липидного спектра, факторы гуморального иммунитета, выполняли дуплексное сканирование сонных артерий.

Общеклинические методы исследования: осмотр, сбор анамнеза для уточнения течения заболевания, наличия классических факторов риска атеросклероза, проводимой терапии.

Инструментальные методы исследования. Всем пациентам проводилась запись электрокардиограммы покоя в 12 отведениях и трансторакальная эхокардиография в покое с целью оценки наличия очагово-рубцовых изменений миокарда. Для оценки состояния сонных артерий всем больным было выполнено дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (руководитель группы сосудистых исследований — проф. Т.В. Балахонова). Оценивалось прогрессирование атеросклероза в 6 основных сегментах: общая сонная артерия, бифуркация общей сонной артерии, внутренняя сонная артерия справа и слева. Нестенозирующим атеросклерозом сонных артерий считали наличие хотя бы одной атеросклеротической бляшки в одном из шести сегментов с сужением просвета сосуда по диаметру от 25% до 49%, стенозирующим – свыше 50%. Прогрессированием каротидного атеросклероза считали при наличии хотя бы одного из следующих критериев: 1) появление новой атеросклеротической бляшки в любом из 6 сегментов; 2) увеличение степени стенозирования хотя бы в одном из шести сегментов более чем на 10% [Brunelli N. et al., 2022]. По показаниям выполнялась коронарная ангиография, в первом отделе рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения (руководитель – проф. А.Н. Самко) и во втором отделе рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения (руководитель – д.м.н. Ю.Г. Матчин). Прогрессирование коронарного атеросклероза расценивали при наличии хотя бы одного из следующих критериев: 1) появление окклюзии в исходно проходимом сегменте; 2) появление новых стенозов >30% в исходно нормальном сегменте; 3) увеличение степени сужения просвета сосуда на 10% и более в одном из стенозов >50%; 4) увеличение степени сужения просвета сосуда на 30% при исходном стенозе <50% [Berry C. et al, 2007].

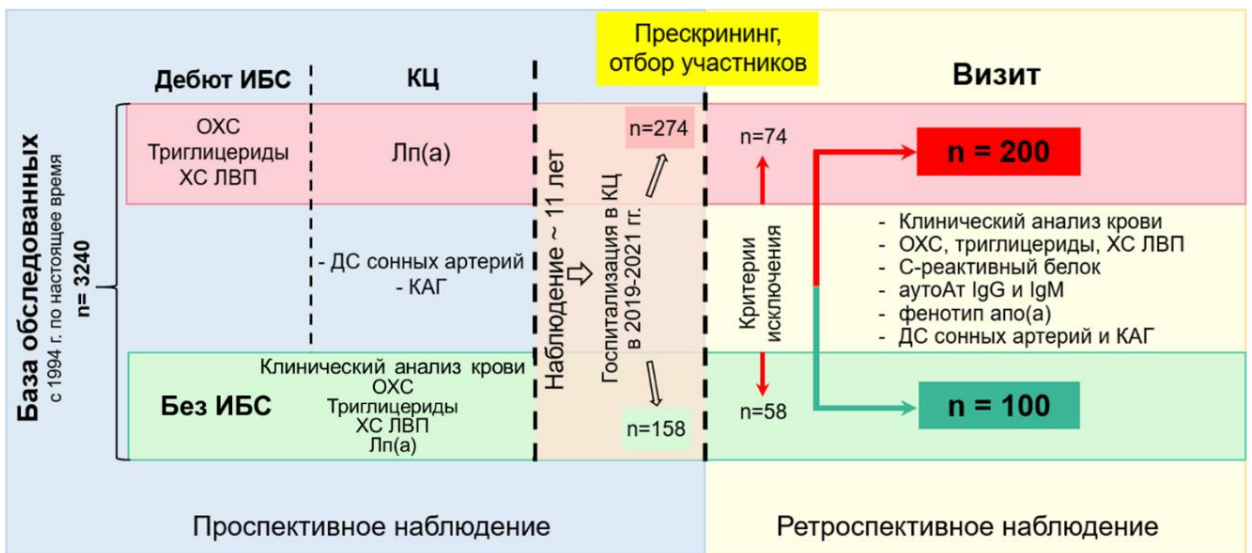


Рисунок 1 — Дизайн исследования. База данных отдела проблем атеросклероза (с 1994 г, n = 3240) содержит информацию о концентрации липидов крови, клиническом анализе крови, дуплексном сканировании сонных артерий (при наличии), для пациентов с ИБС - на момент дебюта ИБС, для пациентов без ИБС - на момент первого визита в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. После скрининга на наличие критериев участия отобрано 200 пациентов в основную группу и 100 лиц в контрольную группу. После подписания согласия пациент включался в исследование и выполнялся визит, в ходе которого проводились осмотр, сбор анамнеза, дуплексное сканирование сонных артерий и коронарная ангиография по показаниям, взятие крови для проведения клинического анализа крови, определения липидов и липопротеидов, факторов гуморального иммунитета

Лабораторные методы исследования. Для проведения общего клинического и биохимического анализа крови у всех пациентов брали до 15 мл венозной крови натощак. Клинический анализ крови с определением абсолютного и относительного количества лимфоцитов и нейтрофилов проводился на приборе Cell-Dyn 3700 (Abbott, США) в отделении клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (руководитель – к.б.н. Н.В. Гомыранова). ЛМИ рассчитывали как отношение абсолютного количества лимфоцитов к абсолютному количеству моноцитов. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) — как отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов. Концентрацию показателей липидного спектра (ОХС, ТГ, ХС ЛВП) в сыворотке крови измеряли ферментативным колориметрическим методом на биохимических анализаторах Architect С-8000 (Abbott, США) и Hitachi 912 (Roche Diagnostics, Швейцария). ХС неЛВП рассчитывали по формуле: $\text{ХС неЛВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}$, ммоль/л. Концентрацию ХС ЛНП (ммоль/л) рассчитывали по формулам Фридвальда [Friedewald W. et al, 1972], Мартина-Хопкинса

[Martínez-Morillo E. et al, 2020] и Сэмпсона [Koch C. et al, 2020].

Рассчитывали уровень скорректированного ХС ЛНП (ХС ЛНП_{корр}), учитывающего ХС, входящий в состав частицы Лп(а): $\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ХС ЛНП} - 0,3 \times \text{Лп(а)}/38,7$ (ммоль/л, Лп(а) в мг/дл). Определение концентрации Лп(а), окисленных ЛНП, СРБ, иммуноглобулинов, уровня специфических аутоантител (аутоАт) к Лп(а), а также фенотипирование апо(а) выполняли в лаборатории проблем атеросклероза НИИ экспериментальной кардиологии им. ак. В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (руководитель – проф. С.Н. Покровский). Концентрацию Лп(а) измеряли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с моноспецифическими поликлональными антителами барана против Лп(а) человека. Наличие гиперлипопротеидемии(а) регистрировали при концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл. Фенотип апобелка(а) определяли при помощи электрофореза в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях и иммуноблоттингом с последующим условным разделением на два фенотипа в зависимости от подвижности относительно апоВ100. Концентрацию иммуноглобулинов классов А, G, М и СРБ в сыворотке крови определяли ИФА с использованием наборов реагентов «ХЕМА» (ООО «ХЕМА», Москва, Россия) согласно инструкции производителя. Концентрацию окисленных ЛНП определяли коммерческим набором Mercodia (Mercodia АВ, Уппсала, Швеция). Концентрацию специфических аутоАт к нативным апоВ100 содержащим липопротеидам (Лп(а) и ЛНП) и их окисленным модификациям был измерен оригинальным методом ИФА [Afanasyeva O.I. et al., 2014].

Статистические методы исследования. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ MedCalc 15.8 (Остенде, Бельгия). Применялись стандартные методы статистического анализа: тест Колмогорова-Смирнова, Крускала-Уоллиса, критерий t Стьюдента, Манна-Уитни, Фишера, χ^2 -критерий, корреляционный анализ по Спирмену, логистической регрессии, анализ кривых операционных характеристик, анализ выживаемости с применением кривых Каплана-Майера и модели пропорциональных рисков регрессии Кокса; рассчитывали отношение шансов (ОШ), относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Классические факторы риска и гиперлипотеидемия(а) у пациентов с ранней манифестацией ИБС

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы по возрасту. В основной группе у 157 (78,5%) пациентов ИБС дебютировала инфарктом миокарда, у 43 (21,5%) пациентов - стенокардией напряжения. В сравнении с контрольной, в основной группе было больше мужчин, чаще регистрировали гиперлипидемию, артериальную гипертензию, курение, семейный анамнез ССЗ, чаще принимали статины, антиагреганты, нитраты, бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Основная группа n = 200	Контрольная группа n = 100	P
Мужчины	166 (83%)	62 (62%)	<0,001
Возраст, лет	59±9	64±10	0,07
Возраст манифестации ИБС, лет	47±7	-	
Ожирение	63 (32%)	38 (38%)	0,3
Артериальная гипертензия	174 (87%)	62 (62%)	<0,05
Курение	126 (63%)	37 (37%)	<0,001
Семейный анамнез ССЗ	71 (36%)	23 (23%)	<0,05
Сахарный диабет 2 типа	37 (19%)	14 (14%)	0,4
Гиперлипидемия	154 (77%)	62 (62%)	<0,01
Статины	187 (93%)	30 (30%)	<0,001
Средняя доза, эквивалентная аторвастатину, мг	43±21	26±12	<0,001
Антиагреганты	157 (78%)	17 (17%)	<0,001
Бета-адреноблокаторы	179 (90%)	60 (60%)	<0,001
Антагонисты кальциевых каналов	63 (32%)	23 (23%)	0,1
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	61 (31%)	27 (27%)	0,6
Ингибиторы ангиотензин превращающего	89 (45%)	25 (25%)	<0,01
Диуретики	62 (31%)	31 (31%)	0,8
Нитраты	25 (13%)	0	<0,001

Данные представлены как n (%) и среднее ± стандартное отклонение

Исходные концентрации показателей липидного профиля были значимо выше в основной группе, тогда как в динамике отмечено значимое снижение концентрации ОХС и ХС ЛНП (таблица 2). Мужской пол (ОР 1,5; 1,2–2,0), курение (ОР 1,4; 1,2–1,7), артериальная гипертензия (ОР 1,2; 1,1–1,5), отягощённый семейный анамнез ССЗ (ОР 1,2; 1,0–1,4), гиперлипидемия (ОР 1,3; 1,0–1,6) были связаны с повышенным риском ранней ИБС (p <0,05 для всех).

У пациентов с концентрацией Лп(а) ≥ 30 мг/дл ИБС манифестировала на 7 лет раньше, чем у пациентов с уровнем Лп(а) < 30 мг/дл. Риск ранней ИБС при наличии концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл увеличивался на 80% (ОР 1,8; 1,2 - 2,3, $p < 0,01$), независимо от факторов риска атеросклероза, концентрации ХС ЛНП и ХС ЛВП (**рис. 2А**). Среди пациентов с уровнем ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л, концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл приводила к дебюту ИБС на 6 лет раньше, чем у пациентов с нормальной концентрацией Лп(а) (**рис. 2Б**). Отсюда следует, что такие классические факторы риска как мужской пол, артериальная гипертензия, семейный анамнез ССЗ, гиперлипидемия и курение значимо увеличивали риск раннего развития ИБС. Концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл является предиктором ранней манифестации ИБС независимо от других факторов риска атеросклероза.

Таблица 2. Показатели липидного профиля у обследованных пациентов

	Основная группа n = 200	Контрольная группа n = 100	p
Исходные показатели липидного профиля			
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 \pm 1,9	5,4 \pm 1,2	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,1; 2,2]	1,3 [0,9; 1,9]	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 \pm 0,3	1,4 \pm 0,4	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	4,0 \pm 1,6	3,2 \pm 0,9	<0,001
ХС ЛНП _{корр} , ммоль/л	3,6 \pm 1,5	3 \pm 0,9	<0,001
ХС не ЛВП, ммоль/л	5,1 \pm 1,8	4,0 \pm 1,1	<0,001
Лп(а), мг/дл	37 [11; 92]	12 [6; 34]	<0,001
Лп(а) ≥ 30 мг/дл	105 (52%)	30 (30%)	<0,001
Показатели липидного профиля при включении в исследование			
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 \pm 1,2	5,0 \pm 1,2	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,1; 2,1]	1,4 [0,9; 1,9]	0,2
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 \pm 0,3	1,4 \pm 0,4	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	2,3 \pm 1,0	2,9 \pm 1,0	<0,01
ХС ЛНП _{корр} , ммоль/л	1,9 \pm 1,0	2,7 \pm 1,0	0,6
ХС не ЛВП, ммоль/л	3,1 \pm 1,2	3,3 \pm 1,1	0,6
Лп(а), мг/дл	39 [11; 92]	12 [5; 33]	<0,001
Лп(а) ≥ 30 мг/дл	105 (52%)	30 (30%)	<0,001

Здесь и далее: данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением данных, в виде медианы [интерквартильный интервал] для показателей, не имеющих нормального распределения, и n (%); ХС ЛВП- холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр} - холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по содержанию холестерина в Лп(а), ХС неЛВП- холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности, Лп(а)- липопротеид(а).

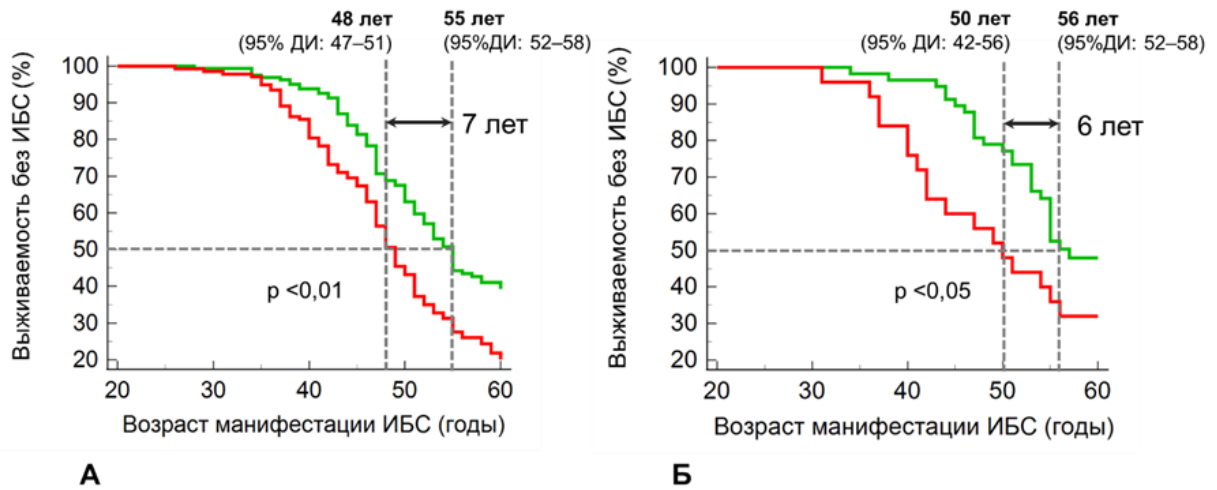


Рисунок 2 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера без ИБС в зависимости от уровня Лп(а) среди всех пациентов (А) и при ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л (Б)

Концентрация атерогенных липопротеидов, фенотип апобелка(а) и риск сердечно-сосудистых осложнений

У 121 из 200 пациентов за время наблюдения были зарегистрированы следующие ССО: инфаркт миокарда - 57 (28%) случаев, ишемический инсульт - 14 (7%), госпитализация по поводу нестабильной стенокардии - 35 (18%), коронарное шунтирование - 65 (32%). Подгруппы с и без ССО не различались по возрасту, полу, частоте классических факторов риска, исходному уровню липидов, приему статинов и антиагрегантов (**таблица 3**). Концентрация Лп(а) была выше в подгруппе ССО (44 [13; 98] мг/дл), чем в подгруппе без ССО (25 [8; 79] мг/дл, $p < 0,05$) и контрольной группе (12 [5; 33] мг/дл, $p < 0,0001$) (**рис. 3А**). Концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл выявлялась значительно чаще у больных с ССО (**рис. 3Б**).

По данным многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса, уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл связан с увеличением риска ССО на 60% независимо от классических факторов риска и терапии статинами (**рис. 4**).

Значимых различий в исходной концентрации атерогенных липопротеидов, включая Лп(а), среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда уже после манифестации ИБС, обнаружено не было. НМ фенотип апо(а) был выявлен у 46% и 41% больных с и без ССО, соответственно ($p = 0,7$). НМ фенотип апо(а) увеличивал риск ССО на 50% ($p = 0,06$) по результатам анализа регрессии Кокса (**рис. 5А**). НМ фенотип апо(а) выявлен у 60% пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в сравнении с 41% у пациентов без инфаркта миокарда, $p < 0,03$. Согласно анализу модели пропорциональных рисков Кокса, наличие

НМ фенотипа апо(а) связано с увеличением риск развития инфаркта в 2,6 раза, независимо от факторов риска атеросклероза, терапии статинами и концентрации Лп(а) (рис. 5Б).

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов основной группы в зависимости от развития сердечно-сосудистых осложнений

Показатель	Ранняя манифестация ИБС	
	ССО n = 121	без ССО n = 79
Мужчины	105 (87%)	61 (77%)
Возраст, лет	60±9	58±8
Период наблюдения, лет	13±8	10±7
Возраст манифестации ИБС, лет	46±7	48±7
Ожирение	57 (47%)	45 (57%)
Артериальная гипертензия	102 (84%)	70 (89%)
Курение	79 (65%)	47 (60%)
Семейный анамнез ССЗ	39 (32%)	32 (41%)
Сахарный диабет 2 типа	35 (29%)	25 (32%)
Терапия статинами	115 (95%)	7 (89%)
Средняя доза статинов, эквивалентная аторвастатину, мг	45±22	42±20
ХС ЛНП <1,4 ммоль/л на терапии	14 (12%)	10 (13%)
Терапия антиагрегантами	92 (76%)	65 (82%)
Общий холестерин, ммоль/л	6,2±1,8	6,3±1,8
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,1; 2,2]	1,5 [1,1; 2,14]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,1±0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	4,2±1,5	4,2±1,6
ХС ЛНП _{корр} , ммоль/л	3,6±1,5	3,8±1,5
ХС неЛВП, ммоль/л	5,0±1,8	5,2±1,8
Лп(а), мг/дл	44 [13; 96]*	25 [8; 79]

* $p < 0,05$. Представление данных и сокращения аналогично таблице 2.

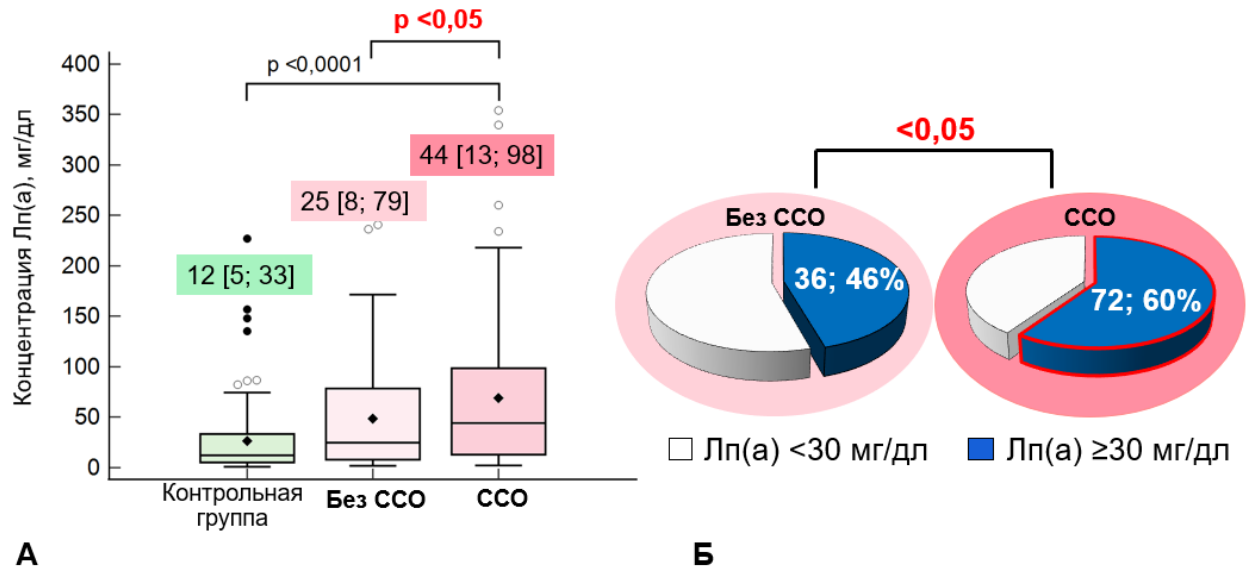


Рисунок 3 – А) Концентрация липопротеида(а) у больных с ССО в сравнении с пациентами без ССО и лицами контрольной группы. Данные представлены в виде диаграммы Box-and-Whisker, Б) Доля пациентов с концентрацией липопротеида(а) ≥ 30 мг/дл

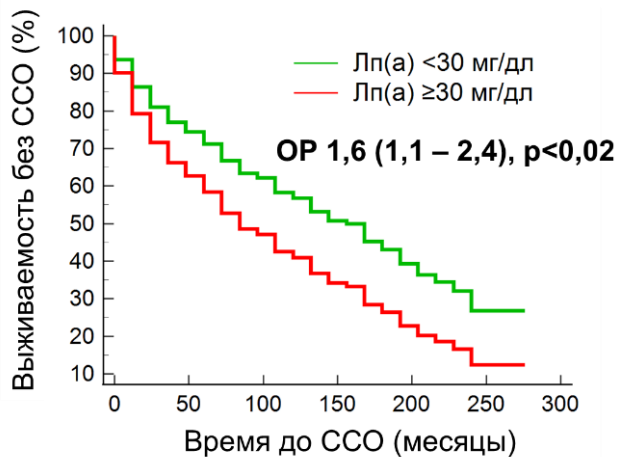


Рисунок 4 – Модель пропорциональных рисков регрессии Кокса с поправкой на классические факторы риска атеросклероза и терапию статинами. ССО - сердечно-сосудистые осложнения

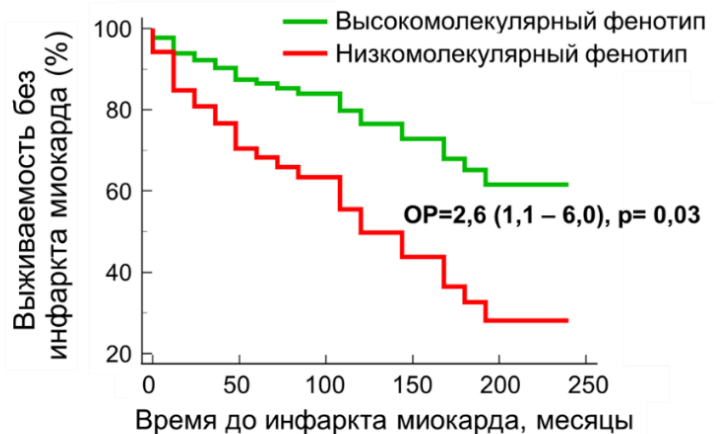
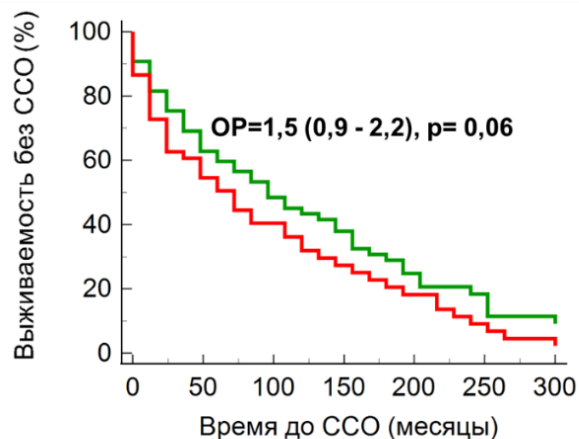


Рисунок 5 – Анализ выживаемости без ССО (А) и инфаркта миокарда (Б) с использованием модели пропорциональных рисков Кокса в зависимости от фенотипа apo(a), с поправкой на все факторы риска атеросклероза, терапию статинами и концентрацию Лп(а)

Лп(а), маркеры воспаления, факторы гуморального и клеточного иммунитета и течение ИБС

У 78% пациентов с ранней манифестацией ИБС концентрация СРБ в плазме крови превышала 2 мг/л, однако различий в уровне СРБ в группах пациентов с и без ССО выявлено не было: 8,3 [2,4; 16,1] и 7,1 [2,6; 16,7] мг/л. У пациентов с ССО уровень СРБ ≥ 2 мг/л на фоне повышенной концентрации Лп(а) выявлялся в 61% случаев, против 48% у пациентов без ССО, $p = 0,09$. Пациенты с и без ССО по показателям гуморального и клеточного иммунитета не различались (таблица 4). При повышенном количестве моноцитов крови ($>0,54 \times 10^9/\text{л}$) на фоне концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл у 40 из 53 пациентов (75%) были зарегистрированы ССО (рис. 6).

Таблица 4. Показатели клеточного и гуморального иммунитета и сердечно-сосудистые осложнения

Показатель	ССО	Без ССО
IgA, г/л	2,8 [2,5; 3,0]	2,7 [1,8; 2,9]
IgG, г/л	15,3 [13,7; 17,0]	15,0 [13,0; 16,6]
IgM, г/л	0,9 [0,6; 1,5]	1,0 [0,5; 2,0]
IgG аутоАт против: (лаб.ед)		
ЛНП	65 [43; 100]	75 [47; 100]
Лп(а)	29 [22; 36]	30 [24; 41]
ок ЛНП	57 [42; 70]	59 [46; 70]
ок Лп(а)	31 [23; 42]	38 [22; 46]
IgM аутоАт против: (лаб.ед)		
ЛНП	46 [29; 60]	48 [30; 70]
Лп(а)	29 [21; 41]	32 [23; 45]
окЛНП	44 [32; 71]	52 [30; 73]
окЛп(а)	31 [23; 43]	38 [22; 46]
Лейкоциты и их субпопуляции		
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,7 [6,3; 8,9]	7,8 [6,6; 9,2]
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	2,0 [1,6; 2,5]	2,2 [1,7; 2,9]
Лимфоциты, %	27,5 [22,3; 33,2]	28,9 [24,4; 35,5]
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	4,5 [3,8; 5,7]	4,7 [3,7; 5,5]
Нейтрофилы, %	61,8 [55,8; 67,7]	59,8 [53,8; 64,9]
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,6 [0,4; 0,7]	0,5 [0,4; 0,6]
Моноциты, %	7,0 [5,9; 9,2]	6,8 [5,4; 8,1]
ЛМИ	3,9 \pm 2,5*	4,6 \pm 1,9
НЛИ	2,8 \pm 2,3	2,4 \pm 1,8

АутоАТ – аутоантитела, ЛМИ – лимфоцитарно-моноцитарный индекс, НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс. * $p < 0,05$

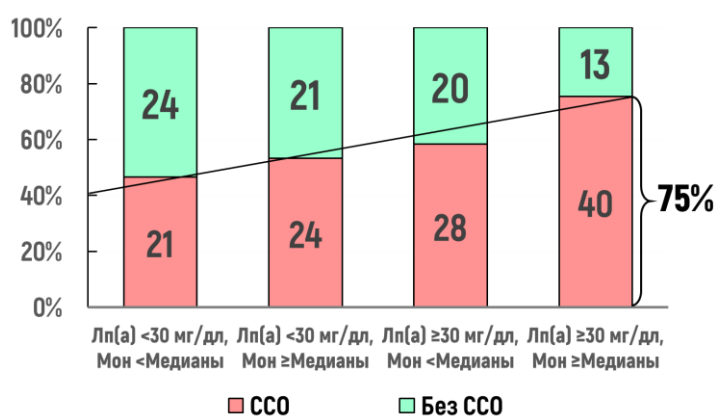


Рисунок 6 – Доля больных с и без сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в зависимости от исходного содержания моноцитов крови и уровня липопротеида(а) [Лп(а)]. Медиана моноцитов = $0,54 \times 10^9/\text{л}$, $p_{\text{trend}} = 0,003$, МОН – моноциты.

Сниженный уровень IgM аутоАт против окисленных ЛНП, так же, как и повышенное содержание моноцитов крови, более низкий ЛМИ и более высокий НЛИ на фоне концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл ассоциировались с развитием ССО (таблицы 5 и 6).

Таблица 5. Отношение шансов сердечно-сосудистых осложнений у больных с ранней манифестацией ИБС в зависимости от концентрации Лп(а), содержание лейкоцитов крови и лейкоцитарных индексов

Показатель	Уровень относительно медианы	Лп(а)	
		<30 мг/дл	≥ 30 мг/дл
Моноциты	$< 0,54 \times 10^9/\text{л}$	1	1,2 (0,5-2,8)
Моноциты	$\geq 0,54 \times 10^9/\text{л}$	1,0 (0,4-2,3)	2,7 (1,1-6,3)*
ЛМИ	$\geq 4,18$	1	1,8 (0,8-4,2)
ЛМИ	$< 4,18$	1,9 (0,8-4,4)	3,1 (1,3-7,0)*
Нейтрофилы	$< 5,0 \times 10^9/\text{л}$	1	1,4 (0,6-3,2)
Нейтрофилы	$\geq 5,0 \times 10^9/\text{л}$	0,8 (0,3-1,7)	1,6 (1,0-4,9)
НЛИ	$< 2,6$	1	1,0 (0,4-2,3)
НЛИ	$\geq 2,6$	1,0 (0,4-1,1)	2,6 (1,2-5,8)*

Сокращения как в таблице 4, * $p < 0,05$

Уровень IgM аутоАт против окисленных ЛНП не ассоциировался с ССО при проведении логистического регрессионного анализа с введением в модель достижение уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л и факторов риска атеросклероза.

По результатам логистического регрессионного анализа, увеличение ЛМИ на одну единицу ассоциировалось с 20% снижением вероятности развития ССО независимо от классических факторов риска и приема статинов (ОШ 0,8; 0,7-1,0, $p = 0,04$).

Таблица 6. Отношение шансов сердечно-сосудистых осложнений у больных с ранней манифестацией ИБС в зависимости от концентрации Лп(а) и аутоантител против апоВ100-содержащих липопротеидов

IgM аутоАт против:	Уровень относительно медианы	Лп(а) <30 мг/дл	Лп(а) ≥30 мг/дл
ЛНП	≥45,8	1	1,6 (0,7-3,8)
	<45,8	1,3 (0,5-3,0)	2,36 (1,0-5,8)
окЛНП	≥52,0	1	2,1 (0,9-4,9)
	<52,0	1,7 (0,7-4,2)	2,4 (1,0-5,6)*
Лп(а)	≥29,7	1	1,3 (0,6-3,1)
	<29,7	1,4 (0,6-3,5)	1,9 (0,8-4,7)
окЛп(а)	≥33,1	1	1,7 (0,7-3,9)
	<33,1	1,1 (0,4-2,6)	2,0 (0,9-4,8)

* $p < 0,05$

Таким образом, только количество моноцитов крови выше $0,54 \times 10^9/\text{л}$ или лимфоцитарно-моноцитарный индекс ниже 4,18 на фоне концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл связаны с развитием ССО независимо от других факторов риска атеросклероза. Содержание аутоАт классов IgG и IgM против апоВ100-содержащих липопротеидов и их модификаций, так же, как и концентрация окисленных ЛНП и СРБ не ассоциировались с развитием ССО у больных с ранней манифестацией ИБС.

Течение ИБС и динамика атеросклероза в коронарном и каротидном бассейнах с учетом коррекции факторов риска и гиполипидемической терапии

Из общего количества участников основной группы были отобраны 102 пациента (возраст 62 ± 10 лет, 78% мужчин), которым повторно выполнялось дуплексное сканирование сонных артерий с интервалом 5 [3; 8] лет. Прогрессирование каротидного атеросклероза выявлено у 70 (69%) из 102 пациентов, у 36 (35%) из них отмечено появление новых атеросклеротических бляшек в ранее непоражённых сегментах. У 17 пациентов (26%) степень прироста хотя бы одного стеноза сонных артерий увеличилась на 10%, у 12 (18%) - на 11–20%, у 29 (44%) - на 21–30%, у 8 (12%) - на 31% и более. Больные с и без прогрессирования каротидного атеросклероза не различались по возрасту, частоте классических факторов риска, показателям липидного профиля на момент дебюта ИБС и при включении в исследование, частоте достижения целевого уровня ХС ЛНП на терапии. Концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл ассоциировалась с прогрессированием каротидного атеросклероза независимо от факторов риска

атеросклероза, терапии статинами и достижения уровня ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л с ОШ 4,5; 1,6–12,5, $p < 0,01$.

Количество моноцитов крови выше медианы ($0,54 \times 10^9/\text{л}$) ассоциировалось с прогрессированием каротидного атеросклероза (ОШ 2,8; 1,0–7,6, $p < 0,05$), независимо от концентрации Лп(а), факторов риска атеросклероза, терапии статинами и достижения уровня ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л. Из модифицируемых факторов риска, неконтролируемая артериальная гипертония ассоциировалась с прогрессированием каротидного атеросклероза (ОШ 2,6; 1,0–6,6, $p < 0,05$), независимо от пола, возраста, степени компенсации сахарного диабета 2 типа, коррекции ожирения, прекращения курения, а также приверженности к гиполипидемической терапии и достижения уровня ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л (рис. 7).

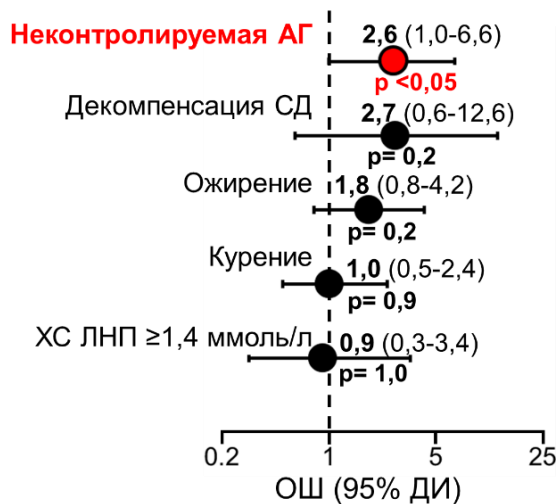


Рисунок 7 – Отношение шансов прогрессирования каротидного атеросклероза в отсутствие контроля классических факторов риска и при недостижении целевого уровня ХС ЛНП

Группы пациентов с и без прогрессирования коронарного атеросклероза не различались по возрасту, частоте классических факторов риска, показателям липидного профиля на момент дебюта ИБС и при включении в исследование. Концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл ассоциировалась с прогрессированием коронарного атеросклероза независимо от классических факторов риска атеросклероза, терапии статинами и достижения уровня ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л с ОШ 9,3; 2,3–37,4, $p = 0,001$. Количество моноцитов $\geq 0,54 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ 3,3; 1,1–9,6, $p < 0,05$) и концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл (ОШ 4,6; 1,5–14,1, $p < 0,01$), ассоциировались с прогрессированием коронарного атеросклероза независимо от классических факторов риска, терапии статинами и достижения уровня ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л. Неадекватное лечение артериальной гипертонии ассоциировалось с прогрессированием коронарного атеросклероза, как при проведении однофакторного (ОШ 7,3; 2,9 - 18,6), $p < 0,0001$), так и многофакторного логистического анализа

(ОШ 8,4; 2,3 - 30,8, $p = 0,001$), независимо от концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл, классических факторов риска атеросклероза, приверженности к терапии статинами и достижения уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л на терапии. Исходно повышенные концентрации ОХС, ХС неЛВП и Лп(а) значимо повышали риск прогрессирования как коронарного, так и каротидного атеросклероза (**таблица 7**). Недостижение целевого уровня липидов на фоне проводимой гиполипидемической терапии не были связаны с увеличением вероятности прогрессирования как каротидного, так и коронарного атеросклероза, относительно лиц с достигнутым целевым уровнем липидов на терапии.

Таблица 7. Относительный риск прогрессирования каротидного и коронарного атеросклероза в зависимости от исходного уровня липидов крови

Исходные показатели	Пороговое значение	Относительный риск (95% ДИ), p	
		каротидный атеросклероз	коронарный атеросклероз
ОХС, ммоль/л	$\geq 5,0$	1,6 (1,1-2,1), $p < 0,01$	1,6 (1,0-2,4), $p < 0,05$
ХС неЛВП, ммоль/л	$\geq 3,8$	1,4 (1,0-1,8), $p < 0,05$	1,7 (1,1-2,6), $p < 0,02$
Лп(а), мг/дл	$\geq 30,0$	1,4 (1,1-1,7), $p < 0,01$	1,5 (1,1-2,0), $p < 0,01$
ХС ЛНП, ммоль/л	$\geq 3,0$	1,3 (1,0-1,8), $p < 0,05$	1,4 (0,9-2,2), $p = 0,1$
ХС ЛНП _{корр} , ммоль/л	$\geq 3,0$	1,2 (0,9-1,5), $p = 0,06$	1,0 (0,8-1,4), $p = 0,7$

Исходное содержание моноцитов крови выше медианы ($\geq 0,54 \times 10^9$ /л) на фоне концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл, а также исходного уровня ХС неЛВП $\geq 3,8$ ммоль/л повышает риск прогрессирования атеросклероза в сонных артериях в сравнении с пациентами с Лп(а) < 30 мг/дл (**рис. 8А**) или ХС неЛВП $< 3,8$ ммоль/л (**рис. 8Б**) и содержанием моноцитов $< 0,54 \times 10^9$ /л. Риск прогрессирования коронарного атеросклероза повышался при уровне моноцитов крови выше медианы ($\geq 0,54 \times 10^9$ /л) на фоне концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл (**рис. 8В**) или гиперхолестеринемии (**рис. 8Г**).

Таким образом, неконтролируемая артериальная гипертония, концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл, количество моноцитов крови выше $0,54 \times 10^9$ /л связаны с прогрессированием атеросклероза в коронарных и сонных артериях. Максимальный риск прогрессирования атеросклероза, как в коронарных, так и в сонных артериях, был у пациентов, имеющих более высокое количество моноцитов крови на фоне концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл.

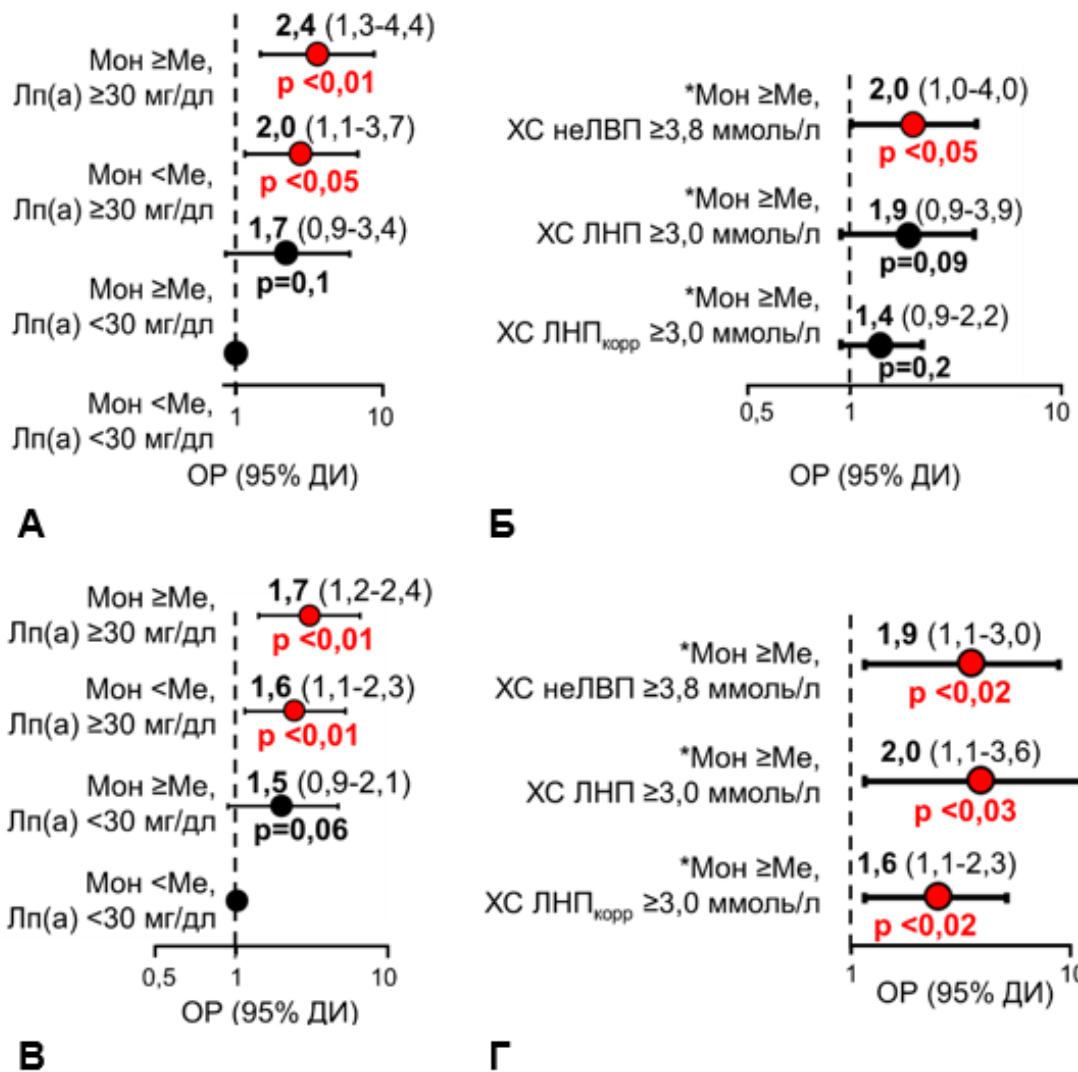


Рисунок 8 – Относительный риск прогрессирования каротидного (А, Б) и коронарного (В, Г) атеросклероза в зависимости от: А, В) исходной концентрации липопротеида(а) - Лп(а) и содержания моноцитов крови; Б, Г) исходной концентрации атерогенных липопротеидов и содержания моноцитов крови. Ме – медиана абсолютного количества моноцитов - $0,54 \times 10^9/\text{л}$. Мон – моноциты. * относительно подгруппы с уровнем моноцитов ниже медианы и исходно нормальной концентрацией атерогенных липопротеидов

ВЫВОДЫ

1. Независимыми предикторами ранней манифестации ИБС являются исходные концентрации липопротеида(а), холестерина липопротеидов низкой плотности, высокой плотности и холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности. У пациентов с ранней манифестацией ИБС значимо чаще выявляются такие классические факторы риска как артериальная гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний.

2. У больных с ранней манифестацией ИБС концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл связана с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 60%, независимо от классических факторов риска и терапии статинами. Низкомолекулярный фенотип апобелка(а) ассоциировался с повышением риска развития инфаркта миокарда в 2,6 раза.
3. Моноциты крови выше $0,54 \times 10^9$ /л и лимфоцитарно-моноцитарный индекс ниже 4,18 на фоне концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл ассоциировались с трёхкратным увеличением вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений.
4. Концентрация липопротеида(а) ≥ 30 мг/дл, количество моноцитов крови выше $0,54 \times 10^9$ /л и неадекватный контроль артериальной гипертонии связаны с прогрессированием как каротидного так и коронарного атеросклероза, независимо от приверженности к терапии статинами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ранней манифестацией ИБС необходимо в обязательном порядке определять уровень липопротеида(а).
2. У пациентов с ранней манифестацией ИБС целесообразно оценивать количество моноцитов и определять лимфоцитарно-моноцитарный индекс с целью уточнения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования атеросклероза коронарных и сонных артерий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тюрина А.В.** Изолированная гиперлипопротеидемия (а) как фактор, определяющий раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний у двух братьев-близнецов / Тюрина А. В., Афанасьева О., Ежов М. В., Покровский С. Н. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2021. № 3. – С. 53-55.
2. **Тюрина А.В.** Связь различных показателей липидного спектра с ранним развитием ишемической болезни сердца у мужчин / Тюрина А. В., Афанасьева, О. И., Клесарева, Е. А., Тмоян, Н. А., Разова, О. А., Ежов, М. В., Покровский, С. Н. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 6. – С. 56-63.
3. Afanasieva O. I. Lipoprotein (a), immune cells and cardiovascular outcomes in patients with premature coronary heart disease / Afanasieva O. I., **Tyurina A. V.**, Klesareva E. A.,

Arefieva T. I., Ezhov M. V., Pokrovsky, S. N. // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Т. 12. – №. 2. – С. 269-282.

4. Afanasieva O.I. The association of lipoprotein (a) and circulating monocyte subsets with severe coronary atherosclerosis / Afanasieva O. I., Filatova A. Y., Arefieva T. I., Klesareva E. A., **Tyurina A. V.**, Radyukhina N. V., Ezhov M.V., Pokrovsky S. N. // Journal of cardiovascular development and disease. – 2021. – Т. 8. – №. 6. – С. 63-77.

5. Клесарева Е. А. Гиперлипопротеидемия (а) и повышенный уровень С-реактивного белка как факторы риска стенозирующего мультифокального атеросклероза у пациентов молодого и среднего возраста / Клесарева Е. А., Афанасьева О.А., Шерстюк Е. Е., Тмоян Н. А., Разова О. А., **Тюрина А. В.**, Ежов М.В., Покровский, С. Н. // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – №. 4. – С. 479-484.

6. Filatova A.Y. The Concentration of PCSK9-Lp (a) Complexes and the Level of Blood Monocytes in Males with Coronary Atherosclerosis / Filatova A. Y., Afanasieva O. I., Arefieva T. I., Potekhina A. V., **Tyurina A. V.**, Klesareva E. A., Pokrovsky S. N.// J. Pers. Med. – 2023. – V. 13 – № 7. – P. 1077-1089.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония	ОШ	отношение шансов
АутоАТ	аутоантитела	СРБ	С - реактивный белок
ДИ	доверительный интервал	ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ИБС	ишемическая болезнь сердца	ССО	сердечно-сосудистые осложнения
Лп(а)	липопротеид(а)	ТГ	триглицериды
ЛМИ	лимфоцитарно-моноцитарный индекс	ХС ЛВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
НЛИ	нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	ХС ЛНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
НМ	низкомолекулярный	ХС неЛВП	холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности
ОР	относительный риск	ХС ЛНП _{корр.}	холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а)
ОХС	общий холестерин		