

# ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

## OPTIMIZATION OF DIAGNOSTIC METHODS PROGRESSION OF ATHEROSCLEROTIC PROCESS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF THE MAIN ARTERIES

**A. Kazakov  
N. Sokolova  
A. Gerasin  
G. Dokshokov  
I. Churilov  
S. Medzidov**

*Summary.* This article presents a literature review on the effectiveness of the use of various methods of laboratory diagnostics of atherosclerosis to determine the degree of progression of the process. Research purpose: to optimize the diagnosis of the progression of the atherosclerotic process in patients with significant atherosclerotic lesions of the main arteries.

*Keywords:* atherosclerosis, progression of atherosclerosis, cytokines, cardiovascular diseases.

**Казаков Андрей Юрьевич**

Тверской государственный медицинский  
университет  
andre\_kazakov@mail.ru

**Соколова Наталья Юрьевна**

Доцент  
Тверской государственный медицинский  
университет  
nsokolova1711@gmail.com

**Герасин Андрей Юрьевич**

Аспирант  
Тверской государственный медицинский  
университет  
wolf692008@yandex.ru

**Докшоков Герман Русланович**

Аспирант  
Тверской государственный медицинский  
университет  
kuchi21@bk.ru

**Чурилов Илья Сергеевич**

Аспирант  
Тверской государственный медицинский  
университет  
churilov1994@mail.ru

**Меджидов Сабир Рустамович**

Аспирант  
Тверской государственный медицинский  
университет  
medzhidovsabir81@gmail.com

*Аннотация.* В данной статье представлен литературный обзор, посвященный эффективности применения различных методов лабораторной диагностики атеросклероза, для определения степени прогрессии процесса. Цель: оптимизировать диагностику прогрессирования атеросклеротического процесса у пациентов со значимым атеросклеротическим поражением магистральных артерий.

*Ключевые слова:* атеросклероз, прогрессирование атеросклероза, цитокины, сердечно-сосудистые заболевания.

**С**ердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения во всем мире, а облитерирующие заболевания магистральных артерий нижних конечностей занимают третье место, уступая инфарктам и инсультам [1,4]. Число смертей, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, также растет в развивающихся странах. [1,3] Основополагающую роль в патогенезе ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний играет атеросклероз. [4,31] Основными факторами, способствующими развитию атеросклероза многие годы, являлось высокое артериальное давление и повышенный уровень холестерина крови. В настоящее время ведущим фактором риска развития атеросклероза признана дислипидемия. Также недавние исследования убедительно продемонстрировали, что хроническое воспаление также играет ключевую роль в патогенезе атеросклеротического процесса. [3,6,32].

В диагностике атеросклероза используют лабораторные методы, исследующие уровень холестерина в крови. [34] Для оценки концентрации общего холестерина в клинической практике используется энзиматический метод, который является референтным химическим методом диагностики [12,14]. Обычные нормальные показатели общего холестерина до 5,17 ммоль/л, пограничное значение 6,2 ммоль/л, а высокие — более 6,2 ммоль/л. Общий холестерин стабилен при хранении сыворотки в течение суток, уровень от времени приема пищи не зависит. Целевое значение при лечении статинами составляет менее 4,5 ммоль/л.

Оценка уровня триглицеридов так же производится энзиматическим методом [11,20,31]. Нормальные его показатели составляют концентрацию, равную 2,3 ммоль/л. Пграничному уровню соответствуют значения до 4,5 ммоль/л, а высокое определяется значениями выше 4,5. Хранение сыворотки крови возможно в замороженном виде. Перед взятием крови на анализ выполняется требование — обязательно голодание в течение 12 часов во избежание ложного завышения показателя, которое возможно из-за длительной циркуляции хиломикрон в крови. Существует циркадные ритмы, которые тоже необходимо учитывать при проведении анализа. Минимальный и максимальный уровни триглицеридов определяются в 3 и в 15 часов, соответственно. [33]

Для оценки уровня фракций липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности используются референтные методы, такие как ультрацентрифугирование, иммуноферментный анализ [7,8,36]. На практике классы липопротеидов определяют по количеству содержащегося в них холестерина, это быстрые, недо-

рогие и легко автоматизируемые методы для широкого клинического применения.

Аполипопротеин А1 — основной белок липопротеинов высокой плотности — определяется в норме у женщин в концентрации 106–228 мг/дл, у мужчин 109–184 мг/дл. Уровень выше 125 мг/дл считается “фактором защиты” от ишемической болезни сердца [15,16].

Аполипопротеин В100 используется для синтеза липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Нормальные значения у женщин составляют 56–182 мг/дл, а у мужчин — 63–188. [37,38]. При превышении пограничного уровня необходима коррекция диеты и препаратами, блокирующими синтез липидов. Это связано с резко возрастающим риском развития ишемической болезни сердца, так как аполипопротеин В100 количественно соответствует уровню липопротеидов низкой и очень низкой плотности. [21]

Липопротеин (а) — информативный показатель для выявления наследственных форм ишемической болезни сердца [22,25]. Нормальные значения колеблются от 0 до 30 мг/дл. Его уровень не меняется под действием статинов. Повышение данного показателя при сахарном диабете и нефротическом синдроме не доказаны. Данный показатель применяется для ранней диагностики семейной ишемической болезни сердца у молодых людей. Массовое обследование бессимптомных пациентов экономически не обоснованно, поэтому не рекомендуется для исследований.

Гомоцистеин является независимым показателем риска поражения артериального русла. [27] Повышение его уровня резко увеличивает риск развития ишемической болезни сердца и ишемии головного мозга во всех группах, даже при нормальных значениях холестерина. В норме его уровень составляет 5–12 мкмоль/л, умеренное повышение соответствует 15–30 мкмоль/л, а тяжелое — 30–100 мкмоль/л. Уровень гомоцистеина более 13 мкмоль/л увеличивает риск сердечного приступа у мужчин в 3 раза, а также резко усиливает повреждение сосудов у пациентов с сахарным диабетом. [13,25]

На данный момент это основные методы лабораторной диагностики, применяемые в большинстве случаев ведения пациента с атеросклеротическим поражением сосудов (коронарные сосуды сердца, периферические артерии нижних конечностей). Однако исследование липидного профиля в стационаре, при профилактических осмотрах не дает полноценного представления о дальнейших темпах и степени прогрессирования поражения артериального русла.

Опираясь на данные зарубежных исследований, можно с уверенностью сказать, что есть новые, более эффективные методы лабораторной диагностики атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из таких методов является исследование уровня цитокинов в крови у пациентов с риском атеросклероза и его клинических проявлений (инфаркта миокарда и других форм ишемической болезни сердца, инсульта, заболеваний периферических артерий).

Цитокины — это медиаторы белковой природы, которые участвуют во многих физиологических процессах, а также в процессе воспаления. [3,24]. Цитокины включают более сотни секретируемых факторов, которые подразделяются на несколько видов: интерфероны (IFN), интерлейкины (IL), факторы некроза опухоли (TNF), колониестимулирующие факторы (CSF), трансформирующие факторы роста (TGF) и различные хемокины. [28] Цитокины продуцируются моноцитами, Т-клетками, макрофагами, тромбоцитами, эндотелиальными клетками и адипоцитами в ответ на воспаление. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов связана с прогрессированием заболевания и способствует развитию атеросклероза. [18] Активация эндотелиальных клеток, индуцированная цитокинами, может вызывать дисфункцию эндотелия, сопровождающуюся повышением активности молекул адгезии и хемокинов, что способствует миграции иммунных клеток (моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов) в участок атеросклероза. [5,9,10] На поздних стадиях развития атеросклеротической бляшки провоспалительные цитокины способствуют дестабилизации бляшки, апоптозу различных клеток и деградации матрикса, ускоряя разрушение бляшек и образование тромбов.

На протяжении многих лет цитокины, продуцируемые Т-хелперами, подразделялись на две группы: цитокины, продуцируемые Т-хелперами типа I (Th1), и цитокины, продуцируемые Т-хелперами типа II (Th2). Недавние исследования показали важность Т-клеток 17-го типа (клетки Th17) и регуляторных Т (Treg) — клеток в патогенезе различных иммунных нарушений. Цитокины типа I продуцируются Th1-клетками и включают гамма-интерферон (IFN- $\gamma$ ) и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Основная роль цитокинов Th1 — активация макрофагов и Т-клеток. [6,18]

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдается повышенный уровень гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ) в крови. [35] Продукция IFN- $\gamma$  особенно повышена в атеросклеротической бляшке, где IFN- $\gamma$  продуцируется Th1-клетками, цитотоксическими Т-клетками и естественными киллерами клетками. Было обнаружено, что IFN- $\gamma$  действует как патогене-

тический фактор при атеросклерозе, он способствует воспалительному ответу путем активации Т-лимфоцитов, макрофагов, NK-клеток и гладкомышечных клеток артерии. В частности, было показано, что IFN- $\gamma$  увеличивает экспрессию рецептор-скавенджер-A (SR-A) на макрофагах, облегчая накопление окисленных липопротеинов низкой плотности и образование пенистых клеток. Генетическое влияние на рецепторы IFN- $\gamma$  или IFN- $\gamma$  значительно подавляет воспаление и увеличивает содержание коллагена в бляшках. Введение экзогенного IFN- $\gamma$  способствовало развитию атеросклероза. По данным исследователей, при ингибировании IFN- $\gamma$  путем введения растворимого мутантного рецептора IFN- $\gamma$  (sIFN- $\gamma$ R) подавляло воспаление и стабилизировало атеросклеротические бляшки у мышей Арое. [29]

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) — провоспалительный цитокин, участвующий в клеточном гомеостазе и регуляции иммунного ответа. Обнаружено, что TNF- $\alpha$  играет ключевую роль в развитии атеросклероза. [23] Этот агент продуцируется CD4+ Т-клетками, миелоидными клетками аорты. Прогрессирование атеросклероза всегда напрямую коррелирует с локальным увеличением продукции TNF- $\alpha$  в атеросклеротической бляшке и с его уровнем в крови.

Экспериментальные исследования с двойным нокаутом генов TNF- $\alpha$  (TNF- $\alpha$  — / -) и Арое (Арое — / -) выявили значительное уменьшение размера бляшек в аорте у мышей Tnf- $\alpha$  — / — Арое — / — по сравнению с контрольной группой Арое — / — по причине выработки молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 и хемотаксического белка моноцитов-1 (MCP-1). У больных с ревматоидным артритом, предрасположенных к сердечно-сосудистым заболеваниям, терапия анти-TNF- $\alpha$  уменьшала частоту сердечно-сосудистых событий. [17,30]

Исследователями были изучены цитокины плазмы крови в двух разных группах с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом с острым коронарным синдромом или хронической стабильной стенокардии. Экспериментальные данные, полученные на животных моделях, и анализ атеросклероза у человека убедительно доказывают патогенную роль цитокинов I типа (IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ). [29]

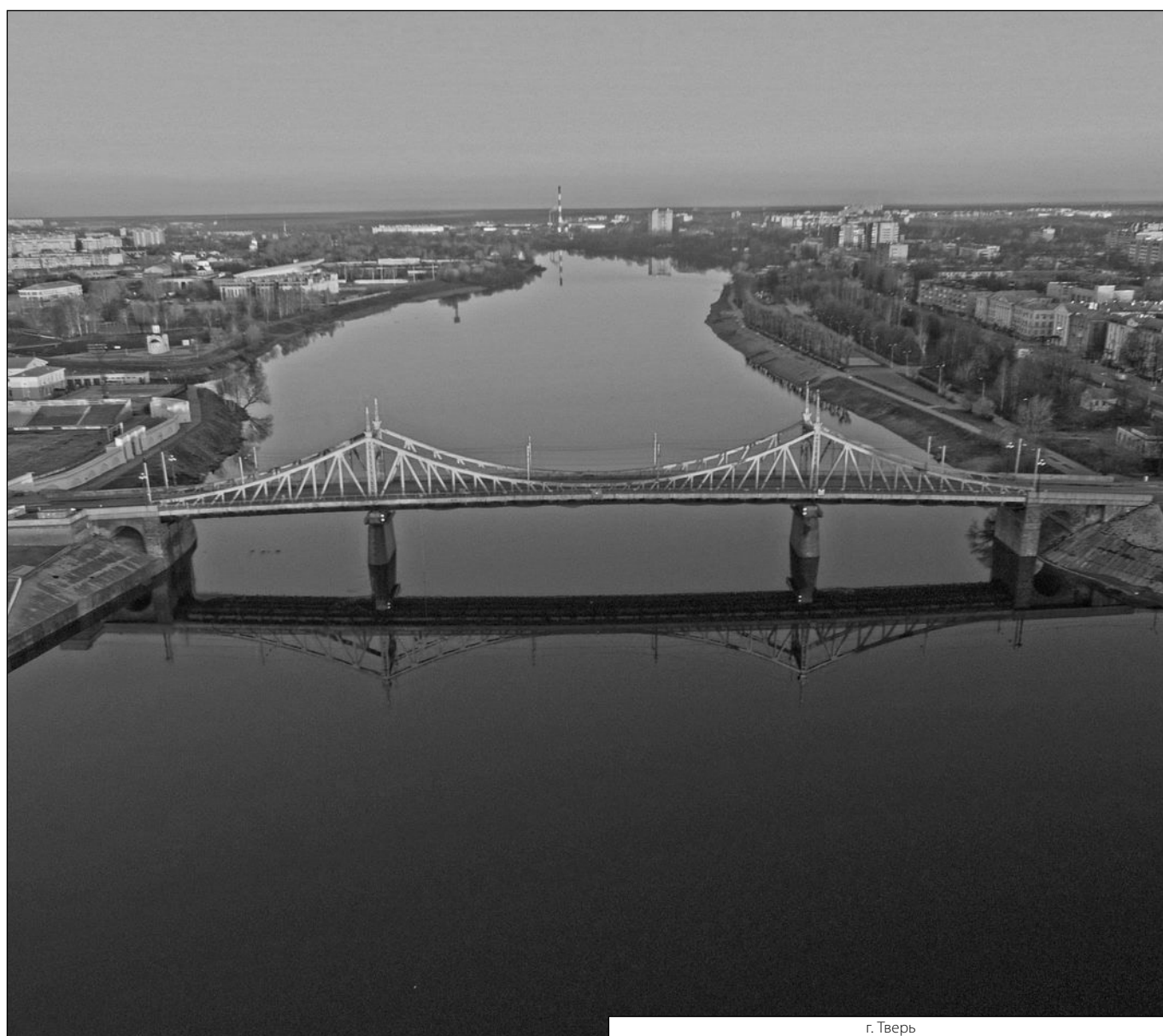
Таким образом, мы можем сделать вывод о том, что необходимо вводить новые методики исследования оценки риска развития и прогрессирования атеросклероза в клиническую практику для более ранней и эффективной диагностики данного заболевания, а также правильной и своевременной интерпретации его клинических проявлений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия — 2017. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова// Москва: НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2017. — 252 с.
2. Дутова, С.В. Цитокины и атеросклероз — новые направления исследований./ С.В. Дутова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2018. — Т. 17, № 4. — с. 199–208.
3. Фатхуллина, А.Р. Роль цитокинов в развитии атеросклероза /А.Р. Фатхуллина, И.О. Пешкова, Е.К. Кольцова // Биохимия. — 2016. — Т. 81, № 11. — с. 1614–1627.
4. Харченко, В.И. Место болезней системы кровообращения в структуре смертности населения в современной России (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата и Минздрава России) / В.И. Харченко, А.С. Акопян, В.Г. Мишиев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 1998. — Т. 4, № 3–4. — С. 131–142.
5. Abbate, A. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease./A. Abbate [et al.] //Circ. Res. — 2020. — Vol.126,№ 9. — p.1260–1280.
6. Ahotupa, M. Oxidized lipoprotein lipids and atherosclerosis. / M. Ahotupa //Free Radic. Res. — 2017. — Vol. 51, № 4. — p.439–447.
7. Annema, W. HDL and atherothrombotic vascular disease./ W. Annema, A. von Eckardstein, P.T. Kovanen // Handb. Exp. Pharmacol. — 2015. — Vol.224. — p.369–403.
8. Arnao, Valentina. Lipoproteins in Atherosclerosis Process. / Valentina Arnao, [et al] // Curr. Med. Chem. — 2019. — Vol.26,№ 9. — p.1525–1543.
9. Bahrami, A. Role of Interleukin-18 in the Development and Progression of Atherosclerosis./A. Bahrami, T. Sathyapalan, A. Sahebkar //Curr. Med. Chem. — 2021.-Vol.28, № 9. — p.1757–1774.
10. Bakogiannis, C. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. / C. Bakogiannis, [et al.] // Cytokine. — 2019. — Vol. 122, № 10. -p.154–157.
11. Budoff, Matthew. Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease. /Matthew Budoff//Am. J. Cardiol. — 2016. — Vol. 118, № 1. — p.138–145.
12. Castañer, O. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease./ O. Castañer [et al.]//J. Am. Coll. Cardiol. — 2020. — Vol.76, № 23.-p.2712–2724.
13. Chrysant, S.G. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review/ S.G. Chrysant, G.S. Chrysant // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. — 2018. — Vol.16, № 8. — p.559–565.
14. Didac, Mauricio. Cholesterol and Inflammation in Atherosclerosis An Immune-Metabolic Hypothesis / Mauricio Didac, [et al.] //Nutrients. — 2020. — Vol. 12, № 8. — p.2444.
15. Emiel, P.C. van der Vorst. High-Density Lipoproteins and Apolipoprotein A1. / Emiel P.C. van der Vorst //Subcell. Biochem. — 2020. — Vol. 94. — p.399–420.
16. Ertek, S. High-density Lipoprotein (HDL) Dysfunction and the Future of HDL. /S. Ertek //Curr. Vasc. Pharmacol. — 2018. — Vol.16,№ 5. — 490–498.
17. Ganjali, S. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. / S. Ganjali, [et al.]//J. Cell. Physiol. — 2018. — Vol.233, № 12. — p.9237–9246.
18. Geovanini, G.R. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. / G.R. Geovanini, P. Libby //Clin. Sci. (Lond). — 2018. — Vol.132, № 12. — p.-1243–1252.
19. Gimbrone, M.A. Jr. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. / M.A., Jr. Gimbrone, G. Garcia-Cardena // Circ. Res. — 2016.-Vol.118,№ 4. — p.620–636.
20. Girona, J. HDL Triglycerides: A New Marker of Metabolic and Cardiovascular Risk./ J. Girona [et al.] // Int. J. Mol. Sci. — 2019. — Vol.20,№ 13. — p. 3151.
21. Johannesen, C.D.L. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients./C.D.L. Johannesen, M.B. Mortensen, A. Langsted, B.G. Nordestgaard //J. Am. Coll. Cardiol. — 2021. — Vol.77,№ 11. — p.1439–1450.
22. Kamstrup, P.R. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease./P.R. Kamstrup // Clin. Chem. — 2021.-Vol.67, № 1. — p.154–166.
23. Kim, C.W. A strategy to prevent atherosclerosis via TNF receptor regulation./ C.W. Kim, E.T. Oh, H.J. Park //FASEB J. — 2021. — Vol.35,№ 3. — p.e21391.
24. Legein, Bart. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis. /Bart Legein, [et al.]// Cell. Mol. Life Sci. — 2013. — Vol. 70, № 20. — p. 3847–3869.
25. McCully, Kilmer S. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis /Kilmer S. McCully// Expert Rev. Clin. Pharmacol. — 2015. — Vol. 8, № 2. — p. 211–219.
26. Mozaffarian, D. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association./ D. Mozaffarian [et al.] // Circulation. — 2015. — T.131,№ 4. — p.e29–322.
27. Park, S. Homocysteine is not a risk factor for subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic individuals./S. Park [et al.] //PLoS One. — 2020. — Vol.15,№ 4. — p.e0231428.
28. Pedro-Botet, J. Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches./J. Pedro-Botet, E. Climent, D. Benaiges//Med. Clin. (Barc). — 2020. — Vol.155,№ 6. — p.256–262.
29. Pirillo, A. The Interplay of Lipids, Lipoproteins, and Immunity in Atherosclerosis. / A. Pirillo, [et al.] //Curr. Atheroscler. Rep. — 2018. — Vol.14,№ 3. — p.12.
30. Poznyak, A.V. Anti-Inflammatory Therapy for Atherosclerosis: Focusing on Cytokines. /A.V. Poznyak//Int. J. Mol. Sci. — 2021.-Vol.22,№ 13. — p.7061.
31. Rahman, M.S. Atherosclerosis./M.S. Rahman, K. Woollard//Adv. Exp. Med. Biol. — 2017. — Vol.1003. — p.121–144.

32. Ranjbaran, Hooman. An Inflammatory Pathway of IFN- $\gamma$  Production in Coronary Atherosclerosis/ Hooman Ranjbaran [et al.] //J. Immunol. — 2007. — Vol. 178, № 1. — p. 592–604.
33. Reyes-Soffer, G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease risk: current status and treatments./ G. Reyes-Soffer // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. — 2021. — Vol.28, № 4. — p.85–89.
34. Rosenson, R.S. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease./ R.S. Rosenson, [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. — 2016. — Vol.13, № 1. — p.48–60.
35. Schaftenaar, F. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. / F. Schaftenaar, [et al.] //Curr. Opin. Lipidol. — 2016. — Vol.27, № 3. — p. 209–215.
36. Smith, J.D. Dysfunctional HDL as a diagnostic and therapeutic target. /J.D. Smith //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2010. — Vol.30, № 2. — p.151–155.
37. Sniderman, A.D. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review./A.D. Sniderman [et al.]// JAMA Cardiol. — 2019. — Vol.4, № 12. — p.1287–1295.
38. Stock, Jane. Triglycerides and cardiovascular risk: Apolipoprotein B holds the key/Jane stock // Atherosclerosis. — 2019. — Vol.284. — p.221–222.

© Казаков Андрей Юрьевич ( andre\_kazakov@mail.ru ), Соколова Наталья Юрьевна ( nsokolova1711@gmail.com ), Герасин Андрей Юрьевич ( wolf692008@yandex.ru ), Докшоков Герман Русланович ( kuchi21@bk.ru ), Чурилов Илья Сергеевич ( churilov1994@mail.ru ), Меджидов Сабир Рустамович ( medzhidovsabir81@gmail.com ).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Тверь