



# Определение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности с целью прогнозирования клинических исходов у пациентов, получающих гиполипидемическую терапию после проведения планового чрескожного коронарного вмешательства

**Tabl M.A.\*, Attia A.I., Hamouda M.A., Farag E., Mansour H.A.**

Университетская больница Аль-Ахрар (Alahrar Teaching Hospital) в Загазиге  
и Университетская больница Бенхи (Benha University Hospital), Египет

## **Авторы:**

**Mohamed Abdel Shafy Mohammady Tabl**, преподаватель кардиологии, медицинский факультет, университет Бенхи, провинция Аль-Кальюбия, Бенха, Египет;

**Ali Ibrahim Attia**, доцент кафедры кардиологии, медицинский факультет и университетская больница, университет Бенхи, Бенха, Египет;

**Mohamed Ahmed Hamouda**, доцент кафедры кардиологии, медицинский факультет и Университетская больница, университет Бенхи, Бенха, Египет;

**El Sayed Farag**, доцент кафедры кардиологии, медицинский факультет и университетская больница, университет Загазига, Загазиг, Египет;

**Heba Abdelkader Mansour**, профессор кафедры кардиологии, медицинский факультет и Университетская больница, университет Бенхи, Бенха, Египет.

## **Резюме**

### **Цель**

*Оценить влияние уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), определяемого на фоне применения статинов, на клинические исходы у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).*

## Материал и методы

В проспективное исследование включены 10 пациентов с ИБС. У всех больных выполнено плановое ЧКВ, а исходный уровень ХС липопротеидов низкой плотности этих пациентов составлял < 100 мг/дл. Перед началом исследования участники были разделены на две группы в соответствии с уровнем ХС ЛВП: в группу I вошли лица с нормальным уровнем ХС ЛВП (> 40 мг/дл для мужчин или >50 мг/дл для женщин), а в группу II — с низким уровнем ХС ЛВП. Спустя 6 мес. наблюдения в группах зарегистрированы случаи тяжелых осложнений со стороны сердца (ТОС).

## Результаты

В ходе наблюдения отмечалось более частое возникновение различных видов ТОС в группе с низким уровнем ХС ЛВП, однако отличие было статистически незначимым. Уровень ХС ЛВП имел обратную корреляцию с развитием различных видов ТОС; отношение шансов для ТОС составило 0,3697; 95 % доверительный интервал: 0,1421–0,9619;  $p=0,0414$ . Низкий уровень ХС ЛВП в ходе наблюдения оказался статистически значимым предиктором необходимости проведения реваскуляризации пораженного сосуда ( $p=0,009$ ).

## Заключение

Низкий уровень ХС ЛВП ассоциирован с повышением частоты развития ТОС, в связи с чем оказывает существенное влияние на прогноз.

## Ключевые слова:

Коронарное вмешательство, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности.

## High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of clinical outcomes in patients achieving low lipoprotein cholesterol targets after elective percutaneous coronary intervention

Tabl M.A., Attia A.I., Hamouda M.A., Farag E., Mansour H.A.

### Authors:

**Mohamed Abdel Shafy Mohammady Tabl**, MD, Lecturer of Cardiology, Faculty of Medicine, Benha University, Al Qalyubia Governorate, Banha, Egypt;

**Ali Ibrahim Attia**, MD, Assistant Professor of Cardiology, Faculty of Medicine and University Hospital, Benha University, Banha, Egypt;

**Mohamed Ahmed Hamouda**, MD, Assistant Professor of Cardiology, Faculty of Medicine and University Hospital, Benha University, Banha, Egypt;

**El Sayed Farag**, MD, Assistant Professor of Cardiology, Faculty of Medicine and University Hospital, Zagazig University, Zagazig, Egypt;

**Heba Abdelkader Mansour**, MD, Professor of Cardiology, Faculty of Medicine and University Hospital, Benha University, Banha, Egypt.

### Abstract

#### Objective

To investigate the significance of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol after statin therapy on the outcomes of patients with coronary artery disease (CAD) who underwent elective percutaneous coronary intervention (PCI).

#### Materials and methods

One hundred patients with CAD were included in this prospective study. All patients had elective PCI with their baseline LDL cholesterol less than 100 mg/dL. Patients were classified according to baseline HDL cholesterol into two groups: group I with normal HDL cholesterol levels (> 40 mg/dL for men or >50 mg/dL for women) and group II with low HDL cholesterol levels. Major adverse cardiac events (MACE) were reported in both groups at 6-month follow-up.

## Results

During the follow-up, the low HDL cholesterol group had insignificantly higher rates of composite MACE. HDL cholesterol levels were inversely related to the occurrence of composite MACE [odds ratio for MACE: 0.3697, 95% CI: 0.1421 to 0.9619;  $P=0.0414$ ]. Low HDL cholesterol on follow-up was a significant predictor of target vessel revascularization (TVR) [ $P=0.009$ ].

## Conclusion

Low HDL cholesterol was associated with high MACE after elective PCI and thus clearly influenced the prognosis.

## Keywords

Coronary intervention, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein.

### Список сокращений

АБ	атеросклеротическая бляшка
АКШ	аортокоронарное шунтирование
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ЛЖ	левый желудочек
НМС	непокрытый металлический стент
ОКС	острый коронарный синдром
ОХС	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
РПС	реваскуляризация пораженного сосуда
РПУС	реваскуляризация пораженного участка сосуда

СД	сахарный диабет
СЛП	стент с лекарственным покрытием
ТГ	триглицериды
ТОС	тяжелые осложнения со стороны сердца
ФВ	фракция выброса
ХС ЛВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	электрокардиография

## Введение

В соответствии с большинством современных рекомендаций, воздействие на липидный профиль с целью лечения и профилактики атеросклероза в основном должно быть направлено на снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) [1]. Проведение гиполипидемической терапии с использованием ингибиторов гидроксиз-3-метилглутарил коэнзим-А-редуктазы (статинов) позволяет значительно уменьшить частоту возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [2]. Однако, несмотря на то, что во всех исследованиях с применением статинов удавалось достичь целевого уровня ХС ЛНП, в группах лечения сохранялся значительный остаточный риск. В соответствии с результатами Фремингемского исследования сердца (Framingham Heart Study), снижение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) <40 мг/дл для лиц мужского пола и <50 мг/дл для лиц женского пола, является фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 4]. Низкий уровень ХС ЛВП также имеет обратную корреляцию с риском развития сердечно-сосудистых

заболеваний у принимающих статины пациентов с хорошо контролируемым уровнем ХС ЛНП, в т.ч. у лиц с уровнем ХС ЛНП <70 мг/дл [5, 6]. Умеренное повышение уровня ХС ЛВП у принимающих статины пациентов коррелирует с уменьшением степени выраженности атеросклероза коронарных артерий. Эти выводы подтверждают гипотезу о том, что ХС ЛВП является мощным антиатеросклеротическим фактором; в связи с чем одной из целей терапии должно быть воздействие на уровень ХС ЛВП вне зависимости от снижения уровня ХС ЛНП. Вместе с тем в настоящее время имеет место недостаток информации о влиянии уровня ХС ЛВП, достигнутого в ходе применения статинов, на клинические исходы у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [7]. В связи с этим исследование было направлено на выявление связи уровня ХС ЛВП на фоне терапии статинами с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, перенесших плановое ЧКВ.

Целью данного исследования явилась оценка клинической значимости ХС ЛВП как предиктора тяжелых осложнений со стороны сердца (ТОС)

в ходе 6-месячного наблюдения за пациентами, перенесшими плановое ЧКВ и уже находящимися на терапии статинами с достигнутым уровнем ХС ЛНП <100 мг/дл.

## Материал и методы

**Исследуемая выборка.** Данное проспективное исследование проводилось в отделении интервенционной кардиологии Университетской больницы Аль-Ахрар (Alahrag Teaching Hospital) и в отделении интервенционной кардиологии Университетской больницы Бенхи (Benha University Hospital) в период с октября 2013 г по март 2014 г. У пациентов с ИБС, перенесших в этот период плановое ЧКВ, исходно оценивался липидный профиль, а также дальнейшее наблюдение в течение 6 мес. после выполнения ЧКВ.

**Основные критерии включения.** В исследование вошли пациенты с исходным уровнем ХС ЛНП <100 мг/дл, которые уже принимали статины перед выполнением ЧКВ, а также продолжали использовать препараты этой группы в течение 6 мес. после ЧКВ с поддержанием уровня ХС ЛНП <100 мг/дл до конца периода наблюдения. Сто пациентов, удовлетворявшие критериям включения, были разделены на две группы:

- группа I — 50 пациентов с нормальным исходным уровнем ХС ЛВП > 40 мг/дл для мужчин или >50 мг/дл для женщин;
- группа II — 50 пациентов с низким исходным уровнем ХС ЛВП <40 мг/дл для мужчин или <50 мг/дл для женщин.

Все пациенты получили информацию о цели исследования и подписали форму информированного согласия.

**Критерии исключения.** К критериям исключения были отнесены прекращение приема статинов в течение первых 6 мес. после выполнения ЧКВ, неявка на контрольную оценку липидного профиля в ходе исследования, повышение уровня ХС ЛНП перед началом исследования или в ходе наблюдения >100 мг/дл.

Всем участникам проводились следующие процедуры:

- обследование перед началом исследования. Перед началом исследования всем пациентам проводилось обследование в соответствии с протоколом подготовки к ЧКВ, включающее сбор подробного анамнеза с акцентом на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний; полное физикальное обследование с прицельным изучением сердечно-сосудистой системы; оценку липидного

профиля, включающую определение уровня общего ХС (ОХС), ХС ЛВП, ХС ЛНП и триглицеридов (ТГ); электрокардиографию (ЭКГ) с целью выявления ишемии; а также эхокардиографию (ЭхоКГ) для оценки функции левого желудочка (ЛЖ) путем измерения фракции выброса (ФВ);

- проведение ЧКВ. Все пациенты получали статины до и после ЧКВ. Каждый лечащий врач предоставил информацию о названии и дозировке принимаемого статина. Также пациенты могли принимать другие препараты для коррекции дислипидемии в соответствии с назначениями их врачом. Перед ЧКВ всем пациентам назначали аспирин в дозировке 150 мг/сут. Клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг) назначали перед процедурой не менее чем за сутки. ЧКВ выполняли через бедренную или лучевую артерию после введения нефракционированного гепарина (100 Ед/кг). Тип устанавливаемого стента был выбран по усмотрению лечащего врача. ЧКВ считалось успешным при остаточном стенозе < 30% просвета сосуда. После процедуры пациентам пожизненно назначался аспирин в дозе 150 мг/сут. Клопидогрел (75 мг/сут.) назначали в течение 3 мес. после имплантации непокрытого металлического стента (НМС) и, как минимум, в течение 12 мес. после имплантации стента с лекарственным покрытием (СЛП). Всем пациентам перед и после ЧКВ регистрировали ЭКГ в 12 отведениях с целью обнаружения ишемических изменений, связанных с процедурой;

- наблюдение за изменением липидного профиля через 6 мес. после начала исследования. Всем пациентам проводилась лабораторная оценка липидного профиля перед началом исследования и спустя 6 мес. наблюдения. Она включала определение уровня ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП и ТГ натощак утром после 12-часового голодания;

- клиническое наблюдение через 6 мес. после начала исследования. Проводилось наблюдение за всеми пациентами с целью обнаружения каких-либо симптомов ишемии. При наличии любых жалоб участникам исследования проводилась ЭКГ, а при выявлении на стандартной электрокардиограмме новых эпизодов ишемии с повышением маркеров повреждения миокарда больным выполнялось ангиографическое исследование коронарных артерий с целью выявления возможных осложнений. Кроме того, коронарография выполнялась пациентам с вновь появившимися после имплантации стента постоянными ишемическими болями, не контролируемыми медикаментозно.

**Конечные точки исследования.** К конечным точкам были отнесены различные ТОС, включающие смерть от заболеваний сердца, за исключением сердечной смерти, не связанной с уровнем ХС, а также нефатальный ИМ, определяемый как боль в груди с выявленными изменениями сегмента ST и повышением маркеров некроза миокарда как минимум вдвое относительно верхней границы нормы. Конечной точкой также считали необходимость реваскуляризации пораженного участка сосуда (РПУС), под которой подразумевается выполнение ЧКВ или аортокоронарного шунтирования (АКШ) с целью восстановления проходимости пораженного в результате рестеноза или реокклюзии участка внутри стента или в 5 мм дистальнее / проксимальнее него. К конечным точкам была отнесена реваскуляризация пораженного сосуда (РПС), представляющая собой проведение ЧКВ или АКШ с целью восстановления проходимости любого участка эпикардиальной коронарной артерии, включающего пораженную область [8].

### Статистическая обработка

Данные были введены, проверены и проанализированы с использованием программ Epi-Info версии 6 и SPP для Windows. Данные были репортированы как среднее арифметическое значение, рассчитывался t-критерий Стьюдента и  $\chi^2$ ; для всех указанных статистических тестов было представлено значение критерия и уровень значимости. Порог значимости был зафиксирован на уровне 5% (значение p). Результаты считались статистически значимыми при вероятности ошибки < 5% ( $p < 0,05$ ), статистически незначимыми при вероятности ошибки > 5% ( $p > 0,05$ ), и высоко значимыми при вероятности ошибки < 0,1% ( $p < 0,001$ ). Чем меньшее значение p было получено, тем более достоверными были признаны результаты. Для оценки связи между уровнем ХС ЛВП и связанными с заболеваемостью и смертностью исходами после ЧКВ использовалось отношение шансов (ОШ).

### Результаты

Характеристики исследуемой выборки. Различия практически всех исходных демографических, клинических, лабораторных и ангиографических показателей в двух группах оказались статистически незначимыми. Во II группе было меньше участников мужского пола, однако различие также было статистически незначимым. Помимо этого, во II группе отмечались такие статистически незна-

чимые различия, как меньшая ФВ ЛЖ и большая частота артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД) и предшествующего острого коронарного синдрома (ОКС) по сравнению с I группой. По данным ангиографии, включающим количество пораженных сосудов, количество и тип установленных в каждой группе стентов, средний диаметр и протяженность стентов, также не было выявлено значимых различий между двумя группами. Пациентам из II группы было имплантировано больше стентов, однако разница была статистически незначимой; также им имплантировали незначимое большее число СЛП в сравнении с I группой I (табл. 1).

**Липидный профиль в двух группах в начале исследования.** В начале исследования между группами были выявлены статистически незначимые различия среднего уровня ОХС — 147,98 мг и 155,7 мг, соответственно ( $p=0,15$ ) и ХС ЛНП — 80,14 мг и 81,1 мг, соответственно ( $p=0,51$ ). В группе II отмечалось статистически значимое снижение уровня ХС ЛВП по сравнению с группой I — 37,48 мг и 50,2 мг, соответственно ( $p=0,001$ ). В то же время

Таблица 1

#### Исходные демографические характеристики, факторы риска, клинические проявления и ангиографические показатели у пациентов из двух групп перед проведением ЧКВ

Показатель	Группа I (n=50)	Группа II (n=50)	Значение p
Возраст (лет), средний $\pm$ стандартное отклонение	54 $\pm$ 8	57 $\pm$ 7	1,0
Мужской пол	35	34	0,8
Женский пол	15	16	0,83
Наличие СД	19	22	1,0
Наличие АГ	31	37	0,2
Курение	11	15	0,69
ФВ	57,1	54,02	0,68
ОСП	32	22	0,73
ДСП	17	27	0,57
МСП	1	1	—
Один НМС	19	13	0,57
Два НМС	10	17	0,43
Три НМС	1	1	—
Один СЛП	13	10	0,74
Два СЛП	6	8	0,78
Сочетание НМС и СЛП	1	1	—
Общее число НМС	43	60	0,34
Общее число СЛП	26	27	0,43
Предшествующий ИМ $\uparrow$ ST	22	28	0,32
Предшествующие НС/ ИМ $\downarrow$ ST	16	23	0,34
Стабильная стенокардия	4	7	0,54

АГ — артериальная гипертензия; ОСП — однососудистое поражение; ДСП — двухсосудистое поражение; МСП — многососудистое поражение; НС — нестабильная стенокардия; ИМ $\uparrow$ ST — ИМ с подъемом сегмента ST; ИМ $\downarrow$ ST — ИМ без подъема сегмента ST.

пациенты из группы II имели значительно более высокий уровень ТГ по сравнению участниками из группы I — 141,6 мг и 128,52 мг, соответственно ( $p=0,002$ ), что свидетельствует о возможной обратной корреляции между уровнями ХС ЛВП и ТГ (табл. 2).

Таблица 2

**Липидный профиль двух групп пациентов в начале исследования**

	Группа I	Группа II	Значение p
Средний уровень ОХС	147,98	155,7	0,15
Средний уровень ХС ЛНП	80,14	81,1	0,51
Средний уровень ХС ЛВП	50,2	37,48	0,001
Средний уровень ТГ	128,52	141,6	0,002

**Липидный профиль в двух группах через 6 месяцев после начала исследования.** Через 6 мес. после начала исследования между группами не было выявлено статистически значимых различий среднего уровня ОХС — 122,5 мг и 129,7 мг, соответственно ( $p=0,2$ ) и ХС ЛНП — 62,06 мг и 64,94 мг, соответственно ( $p=0,55$ ). В то же время во группе II сохранялось статистически значимое снижение уровня ХС ЛВП по сравнению с группой I — 37,48 мг и 52,74 мг, соответственно ( $p=0,001$ ) и статистически значимое повышение среднего уровня ТГ по сравнению с группой I — 121,54 мг и 111,32 мг, соответственно ( $p=0,002$ ) (табл. 3).

Таблица 3

**Липидный профиль двух групп пациентов спустя 6 месяцев наблюдения**

	Группа I	Группа II	Значение p
Средний уровень ОХС	122,5	129,7	0,2
Средний уровень ХС ЛНП	62,06	64,94	0,55
Средний уровень ХС ЛВП	52,74	37,48	0,001
Средний уровень ТГ	111,32	121,54	0,002

**Влияние приема статинов на липидный профиль в двух группах через 6 мес. после начала исследования.** Терапия статинами приводила к статистически значимому снижению уровня ОХС в обеих группах, особенно в группе I — на 17,21% в группе I и на 16,69% в группе II, а также к сни-

жению уровня ХС ЛНП — на 22,5% в группе I и на 19,8% в группе II. При приеме статинов статистически значимо снижался уровень ТГ в обеих группах, преимущественно в группе II — на 13,38% в группе I и на 14,16% в группе II. Применение статинов приводило к повышению уровня ХС ЛВП всего на 4,8% в группе I и на 8,3% в группе II. В заключение следует подчеркнуть, что терапия статинами приводит к значительному снижению как ХС ЛНП, так и уровня ОХС. В то же время прием статинов в меньшей степени влиял на повышение уровня ХС ЛВП.

**Клинические исходы в исследуемой выборке.**

За период наблюдения у 17 (34%) пациентов из группы II и у 8 (16%) пациентов из группы I были выявлены ТОС. Заболеваемость различными видами ТОС была достоверно более высокой в группе II по сравнению с группой I ( $p=0,01$ ). Уровень ХС ЛВП обратно коррелировал с возникновением различных видов ТОС — ОШ для ТОС: 0,3697; 95% ДИ: 0,1421–0,9619 ( $p=0,0414$ ). Несмотря на то, что в обеих группах отмечалось сопоставимое число случаев смерти от заболеваний сердца или нефатального ИМ, участникам из группы II достоверно более часто требовалось проведение РПУС — 12 (24%) пациентов и 5 (10%) пациентов, соответственно ( $p=0,04$ ) и РПС — 14 (28%) пациентов и 6 (12%) пациентов ( $p=0,009$ ) (табл. 4, рис. 1).

**Анализ по подгруппам.** Заболеваемость ТОС у больных СД из группы II была достоверно выше по сравнению с больными СД из группы I — 45,45% и 26,31%, соответственно ( $p=0,005$ ). У лиц с гипертонической болезнью частота возникновения ТОС была статистически значимо выше в группе II — 32,25% и 15,62%, соответственно ( $p=0,04$ ). Что касается курящих пациентов, ТОС также достоверно чаще отмечались в группе II — 46,66% и 27,27%, соответственно ( $p=0,01$ ). Что касается типа имплантированного стента, заболеваемость ТОС была значительно более высокой у пациентов с НМС из группы II по сравнению с группой I — 32,25% и 15,62%, соответственно, а также значительно более высокой у лиц с СЛП из группы II по сравнению с группой I — 26,3% и 10%, соответственно ( $p=0,04$ ) (табл. 5).

Таблица 4

**Тяжелые сердечно-сосудистые осложнения в двух группах**

Осложнение	Группа II (n=50)	Группа I (n=50)	Критерий $\chi^2$	Значение p
Смерть от заболеваний сердца	3 (6%)	2 (4%)	0,21	1,0
Нефатальный ИМ	3 (6%)	1 (2%)	1,3	0,62
Необходимость проведения РПУС	12 (24%)	5 (10%)	8,95	0,04
Необходимость проведения РПС	14 (28%)	6 (12%)	11,31	0,009
Различные виды ТОС	17 (34%)	8 (16%)	10,15	0,01

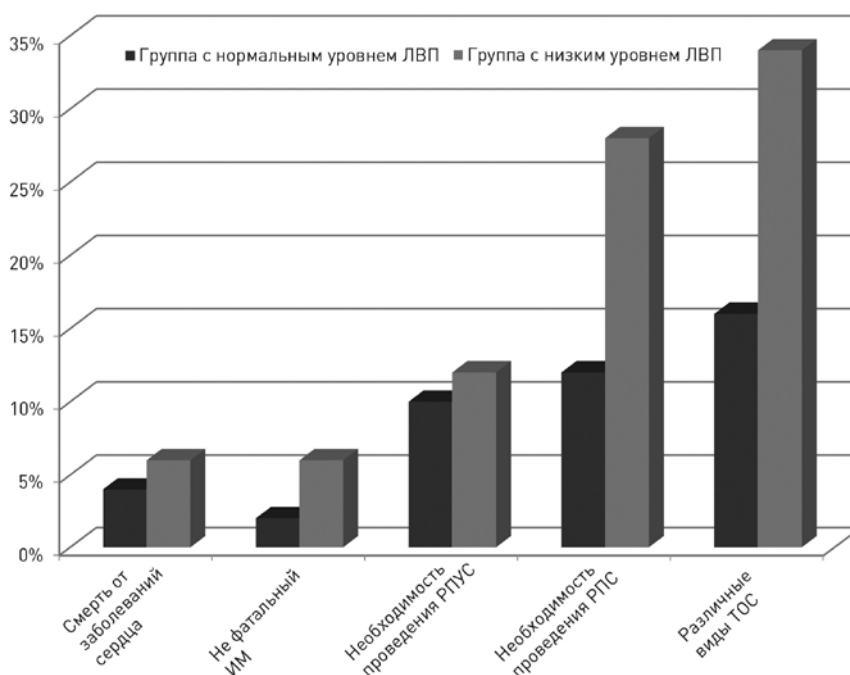


Рис. 1. Тяжелые сердечно-сосудистые осложнения в двух группах

Таблица 5

Частота развития ТОС в зависимости от типа стента в двух группах

	Группа с нормальным уровнем ХС ЛВП	Группа с низким уровнем ХС ЛВП	Значение p
Осложнения у пациентов с НМС	5/31 (15,62%)	10/31 (32,25%)	0,04
Осложнения у пациентов с СЛП	2/20 (10%)	5/19 (26,3%)	0,04

### Обсуждение

Ранее оценка влияния уровня ХС ЛВП на исход планового ЧКВ была проведена лишь в нескольких рандомизированных исследованиях. В рамках представленного нерандомизированного, проспективного исследования было показано, что снижение уровня ХС ЛВП на фоне лечения статинами у всех пациентов с достигнутым целевым уровнем ХС ЛВП <100 мг/дл было обратно связано с частотой возникновения ТОС после проведения планового ЧКВ – ОШ для ТОС: 0,3697; 95% ДИ: 0,1421–0,9619 (p=0,0414) на протяжении 6-месячного периода наблюдения. Несмотря на то, что в обеих группах число случаев смерти от заболеваний сердца или нефатального ИМ было сопоставимым, в группе с низким уровнем ХС ЛВП (группа II) достоверно более часто требовалось проведение РПУС и РПС (p=0,009). Полученные результаты, в сочетании с данными других исследований, подчеркивают большое влияние уровня ХС ЛВП на связанные с сердечно-сосудистой системой исходы при любой стадии заболевания, в т.ч. на смертность и частоту возникновения кардиологических осложнений в отдаленном периоде. Аналогичные представленные результаты наблюдения за па-

циентами, перенесшими плановое ЧКВ по поводу стабильной стенокардии или ОКС, были получены в ходе предшествующих исследований, таких как MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), в рамках которого оценивалась роль ХС ЛВП. В исследовании MIRACL было выявлено заметное снижение риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при повышении уровня ХС ЛВП (риск снижался на 1,4% при повышении ХС ЛВП на каждый 1 мг/дл). При этом в рамках поквартильного анализа уровня ХС ЛВП отмечалось статистически значимое снижение риска у лиц из 4 квартиля по сравнению с пациентами из 1 квартиля на протяжении 16 нед. наблюдения. Также исходно низкий уровень ХС ЛВП <40 мг/дл у мужчин и <45 мг/дл у женщин, был связан с достоверно более высокой частотой смерти, развития ИМ и необходимости реваскуляризации пораженного участка сосуда [8, 9]. К другим, аналогичным представленной работе, небольшим нерандомизированным, наблюдательным исследованиям по оценке влияния уровня ХС ЛВП на результат планового ЧКВ можно отнести исследование [10]. Авторы пришли к выводу, что уровень ХС ЛВП на фоне терапии

статины является независимым фактором риска развития ТОС, а также необходимости проведения РПС и РПУС. В связи с этим повышение уровня ХС ЛВП может быть второй целью после достижения целевого уровня ХС ЛНП [10]. Результаты исследования ARBITER 6-HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis) также позволили говорить о том, что повышение уровня ХС ЛВП может являться следующей целью лечения после уменьшения прогрессирования коронарного атеросклероза путем приема статинов [11]. Несмотря на то, что уровень ХС ЛВП < 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл у женщин в настоящее время рассматривается в качестве маркера высокого риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, что подтверждается полученными в ходе представленного исследования данными, можно предположить, что любое повышение уровня ХС ЛВП независимо от исходного может влиять на результаты ЧКВ, а также существенно снизить риск возникновения ТОС [12].

**Влияние уровня ХС ЛВП на клинические исходы у пациентов с установленными СЛП.** Анализ по подгруппам показал, что частота возникновения осложнений у пациентов с имплантированным СЛП была существенно выше в группе II: осложнения отмечались у 5 больных, по сравнению с группой I у 2 больных — 41,67% и 16,67%, соответственно ( $p=0,04$ ), принимая во внимание, что все данные ангиографии, в т.ч. количество пораженных сосудов и количество установленных в каждой группе стентов, были практически одинаковыми. Полученные данные подтверждаются результатами исследования из Реестра чрескожных коронарных вмешательств (Percutaneous Coronary Intervention Registry) Корейского католического университета (Catholic University of Korea). Авторы изучили влияние уровня ХС ЛВП на фоне терапии статинами на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, которым были имплантированы СЛП по поводу ИБС. Подобное исследование проводилось в течение 180 сут. и позволило выявить более высокую частоту развития ТОС и необходимости проведения РПС и РПУС в группе с низким уровнем ХС ЛВП по сравнению с группой с высоким содержанием ХС ЛВП. Исследователи пришли к выводу, что уровень ХС ЛВП на фоне терапии статинами является независимым фактором риска возникновения ТОС, а также необходимости проведения РПС и РПУС у пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией СЛП.

**Влияние уровня ХС ЛВП на клинические исходы у пациентов с СД.** При анализе по подгруппам также были выявлены значительные различия частоты осложнений между двумя группами пациентов в отношении участников с СД, учитывая, что частота проведения ЧКВ у пациентов с СД в группах существенно не отличалась. Частота развития осложнений у больных СД была ниже в группе I по сравнению с группой II — 26,31% и 45,45%, соответственно. Это наблюдение позволяет говорить о большом значении высокого содержания ЛВП в крови у больных СД, перенесших ЧКВ. Полученные данные подтверждаются в работе [13]. В это исследование были включены 165 пациентов с достигнутым целевым уровнем ХС ЛНП < 100 мг/дл, перенесших ЧКВ. Частота развития ТОС была статистически значимо выше у больных СД с низким содержанием ХС ЛВП при оптимальном уровне ХС ЛНП — 6,9% и 17,9%, соответственно ( $p=0,030$ ) [13].

**Защитный эффект ХС ЛВП.** Отрицательное влияние низкого уровня ХС ЛВП на клинические исходы после проведения планового ЧКВ с имплантацией НМС или СЛП, наблюдаемое в представленном и других исследованиях, свидетельствует о защитном эффекте высокого уровня ХС ЛВП. Наиболее приемлемым объяснением протективного влияния ХС ЛВП, отмечающегося сразу после ЧКВ, является то, что высокое содержание ХС ЛВП защищает ткань миокарда от повреждения. Такое повреждение вызывается микроэмболизацией коронарных сосудов, возникающей при манипуляциях в области атеросклеротической бляшки (АБ) в ходе ЧКВ и приводящей к развитию ассоциированного с ЧКВ ИМ. Оно проявляется повышением уровня сердечного тропонина I более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (этот показатель не оценивался в представленном исследовании). Согласно результатам многих исследований, уровень ХС ЛВП имеет выраженную обратную связь с частотой развития острого ИМ а также смертностью после ЧКВ как в остром, так и в отдаленном периоде. Кардиопротективный эффект ХС ЛВП при вызванном ЧКВ ИМ может объясняться множеством механизмов, среди которых более стабильная морфология АБ у лиц с высоким уровнем ХС ЛВП, позволяющая уменьшить процесс микроэмболизации в случае разрыва АБ. Также ХС ЛВП может дополнительно оказывать прямое кардиопротективное действие.

В целом пациенты с нормальным или высоким содержанием ХС ЛВП имеют естественную защиту



от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. ЛВП способны удалять ХС из АБ артериальной стенки и транспортировать его обратно в печень для экскреции или повторного использования. Именно поэтому ХС, находящийся в составе ЛВП, иногда называют «хорошим холестерином», несмотря на то, что он аналогичен транспортируемому в составе ЛНП. У людей с более высоким уровнем ХС ЛВП, как правило, реже встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы, в то время как лица с низким уровнем содержанием ЛВП (<40 мг/дл) имеют повышенный риск возникновения болезней сердца [14]. Также последние экспериментальные исследования показали, что ХС ЛВП влияет на адгезию клеток к эндотелию и экспрессию белков, а также ингибирует апоптоз эндотелиальных клеток, способствует реэндотелизации, стимулирует продукцию простагландинов, уменьшает способность тромбоцитов к агрегации, ингибирует окисление ХС ЛНП и имеет ряд противовоспалительных эффектов, что наделяет его антиатеросклеротическими свойствами [15].

**Влияние статинов на повышение уровня ХС ЛВП.** Если рассматривать всю исследуемую выборку, на фоне приема статинов содержание ХС ЛВП у участников увеличилось в среднем на 5,11%: на 2,54% в группе с нормальным уровнем ХС ЛВП и на 7,68% в группе с низким уровнем ХС ЛВП, а уровень ХС ЛНП снизился в среднем на 21,15%: на 22,5% в группе с нормальным уровнем ХС ЛВП и на 19,8% в группе с низким уровнем ХС ЛВП. В представленной работе продемонстрировано незначительное влияние монотерапии статинами на повышение уровня ХС ЛВП и, соответственно, на уменьшение риска, связанного с низким уровнем ХС ЛВП. Это соответствует результатам многочисленных исследований, в которых оценивалось, является ли чрезвычайно выраженное снижение содержания ХС ЛНП достаточным для компенсации повышенного риска, связанного с крайне низким содержанием ХС ЛВП в крови. В предшествующих работах было показано, что лечение пациентов из группы высокого риска должно быть направлено на нормализацию отношения уровня ОХС к уровню ХС ЛВП, что может быть достигнуто за счет более интенсивного снижения уровня ХС ЛНП или, возможно, за счет повышения содержания ХС ЛВП [16, 17]. По данным недавно проведенного мета-анализа лечения статинами, монотерапия препаратами этой группы не влияет на связь между уровнем ХС ЛВП и риском сердечно-сосудистых заболеваний,

также как низкий уровень ХС ЛВП остается значимо и независимо ассоциированным с повышенным риском даже на фоне приема статинов [18].

**Целевое повышение уровня ХС ЛВП.** Поскольку при монотерапии статинами имеет место остаточный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, лечение может быть усилено путем использования комбинированной терапии, направленной на дальнейшее снижение содержания ХС ЛНП или повышение уровня ХС ЛВП. Этот вопрос чрезвычайно важен, т.к. ~ 80% принимающих статины пациентов с низким ХС ЛНП по-прежнему имеют низкое содержание ХС ЛВП [19]. На повышение уровня ХС ЛВП может оказать положительное влияние ряд изменений в образе жизни, в т.ч. выполнение аэробных упражнений, снижение массы тела, прием препаратов никотиновой кислоты, отказ от курения, уменьшение потребления транс-жирных кислот и добавление в рацион растворимых пищевых волокон, употребление продуктов с повышенным содержанием  $\omega$ -3 жирных кислот, таких как рыбий жир или льняное масло, а также повышенное потребление ненасыщенных жиров и углеводов [20]. Ниацин повышает ХС ЛВП за счет избирательного ингибирования диацилглицерол-ацилтрансферазы печени, а также уменьшения синтеза ТГ и секреции липопротеидов очень низкой плотности. Прием ниацина в фармакологической дозировке (по 1 г 3 раза в сут.) приводит к повышению ХС ЛВП на 10–30%, что делает его самым мощным средством увеличения уровня ХС ЛВП. Однако высокая частота развития побочных эффектов ограничивает применение этого препарата. В ходе рандомизированного, клинического исследования было показано, что применение ниацина позволяет существенно замедлить прогрессирование атеросклероза и снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство насыщенных жиров в разной степени повышают уровень ХС ЛВП, однако также увеличивают содержание ОХС и ХС ЛНП. Диета с высоким содержанием жиров, сбалансированным количеством белков и низким содержанием углеводов может оказывать эффект, сходный с приемом ниацина — снижение уровня ХС ЛНП и повышение ХС ЛВП путем стимуляции связывания  $\beta$ -оксибутирата с рецепторами к ниацину [21]. Также представляют интерес новые исследования препаратов, воздействующих на обратный транспорт ХС, таких как торцетрапиб. Повышенная частота развития нежелательных явлений, отмеченная в работах, в ходе которых уровень ХС ЛВП

был значительно повышен, могла быть связана с механизмом действия торцетрапиба, а не с самим повышением уровня ЛВП. Повышение ХС ЛВП является потенциальной целью лечения после достижения низкого уровня ХС ЛНП, поскольку также способствует профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, однако эффективная и абсолютно безопасная адъювантная терапия к настоящему моменту не разработана [22].

## Заключение

Уровень ХС ЛВП после достижения целевого уровня ХС ЛНП при терапии статинами является значимым фактором риска возникновения таких клинических исходов, как РПУС и РПС, у пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией НМС или СЛП, особенно у больных СД. Повышение содержания ХС ЛВП может быть следующей после нормализации ХС ЛНП целью у пациентов с ИБС и лиц, перенесших плановое ЧКВ.

Ограничения исследования. Представленное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, на полученные результаты могла повлиять систематическая ошибка отбора и искажающие факторы, поскольку исследование имело небольшой размер выборки и было наблюдательным. Во-вторых, исследование было двуцентровым, а отделения интервенционной кардиологии не были оборудованы системой внутрисосудистого ультразвука, которая позволяет более детально изучить пораженный участок. С целью минимизации этих погрешностей был использован метод отбора подобного по вероятности, однако могли остаться скрытые ошибки вследствие влияния неучтенных искажающих факторов. В связи с этим полученные выводы должны быть надлежащим образом подтверждены в учитывающих мощность рандомизированных, многоцентровых, проспективных исследованиях. В-третьих, проводился количественный, а не качественный анализ результатов коронарной ангиографии. Детальный качественный анализ коронарографии может помочь в дальнейшей интерпретации полученных результатов. Наконец, в представленном исследовании не сообщаются название и дозировка назначаемых участникам статинов, также не все пациенты принимали один и тот же препарат в одной и той же дозировке.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380(9841):572–80.
2. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Effect of statins on risk of coronary disease (a meta-analysis of randomized controlled trials) *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(5):640–51.
3. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apo-lipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302–9.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110 (2): 227–39.
5. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation*. 2000;102(16):1893–900.
6. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301–10.
7. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007;297:499–508.
8. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J*. 2005;26:890–6.
9. Graham I, Atar D, Boysen G, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105:2148–52.
10. Seo SM, Choo EH, Koh YS, et al. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of clinical outcomes in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol targets with statins after percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2011;97(23):1943–50.
11. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009;361:2113–22.
12. Wolfram RM, Brewer HB, Xue Z, et al. Impact of low high-density lipoproteins on in-hospital events and one-year clinical outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrometreated with drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2006;98:711–7.
13. Ogita M, Miyauchi K, Miyazaki T, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol is a residual risk factor associated with long-term clinical outcomes in diabetic patients with stable coronary artery disease who achieve optimal control of low-

- density lipoprotein cholesterol. *Heart Vessels*. 2014;29(1): 35–41.
14. Toth PP. Cardiology patient page. The «good cholesterol»: high-density lipoprotein. *Circulation*. 2005;111(5):e89–91.
  15. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, et al. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res*. 2006;98 (11):1352–64.
  16. Frost PH, Davis BR, Burlando AJ, et al. Serum lipids and incidence of coronary heart disease. Findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Circulation*. 1996;94:2381–8.
  17. Lamarche B, Després JP, Moorjani S, et al. Triglycerides and HDL-cholesterol as risk factors for ischemic heart disease. Results from the Québec cardiovascular study. *Atherosclerosis*. 1996;119:235–45.
  18. Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Meta-analysis: statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. *Ann Intern Med*. 2010;153:800–8.
  19. Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, et al. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2010;100:1499–501.
  20. McGrowder D, Riley C, Morrison EY, Gordon L. The role of high-density lipoproteins in reducing the risk of vascular diseases, neurodegenerative disorders, and cancer. *Cholesterol*. 2011; 2011:496925.
  21. Michos ED, Sibley CT, Baer JT, et al. Niacin and statin combination therapy for atherosclerosis regression and prevention of cardiovascular disease events. *JACC*. 2012;59 (23):2058–64.
  22. Burillo E, Andres EM, Mateo-Gallego R, et al. High-density lipoprotein cholesterol increase and non-cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Heart*. 2010;96(17):1345–51.