

# Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза

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

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** В ретроспективном исследовании выявить взаимосвязи между индексом массы тела (ИМТ), уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и состоянием перфузии миокарда у пациентов без установленных сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.

**Материал и методы.** Включены данные 534 пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний без установленной ишемической болезни сердца, сахарного диабета, перенесенного инфаркта миокарда или коронарной реваскуляризации. У 76 из них выполнена перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) миокарда по протоколу покой/нагрузка с оценкой стандартных и количественных показателей клеточной перфузии миокарда.

**Результаты.** Взаимосвязь показателей ИМТ и ХС ЛНП описывается квадратичной ( $r^2=0,21$ ,  $p<0,001$ ) функцией или линейным сплайном с изломом в районе значения ИМТ  $27 \text{ кг/м}^2$  ( $r=0,51$  до этого значения и  $-0,46$  после него,  $p<0,001$ ). По данным перфузионной ОЭКТ миокарда очаговых стабильных и преходящих нарушений перфузии миокарда левого желудочка выявлено не было, однако отмечалась прямая линейная корреляция между показателем неравномерности перфузии миокарда в покое ( $\sigma_{\text{het}}$ ) и ИМТ ( $r=0,43$ ,  $p<0,001$ ),  $\sigma_{\text{het}}$  и окружностью талии ( $r=0,40$ ,  $p<0,001$ ), а также между  $\sigma_{\text{het}}$  и ХС ЛНП ( $r=0,44$ ,  $p<0,001$ ).

**Заключение.** Особенности взаимосвязи ИМТ с уровнем ХС ЛНП могут быть объяснены эндокринной дисфункцией жировой тка-

ни, которая влечет за собой нарушения синтеза и метаболизма атерогенных липопротеидов. Ожирение и повышение уровня ХС ЛНП влияют на перфузию миокарда как за счет усугубления коронарного атерогенеза, так и за счет микроциркуляторных нарушений. Метод перфузионной ОЭКТ миокарда в покое может быть методом скрининга нарушений состояния миокарда, вызванных как диффузным атеросклерозом, так и метаболическим синдромом.

**Ключевые слова:** ожирение, холестерин липопротеидов низкой плотности, перфузия миокарда, атеросклероз.

**Отношения и деятельность:** нет.

ISSN 1728-8800 (Print)  
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 06/11-2020

Рецензия получена 29/11-2020

Принята к публикации 15/12-2020



**Для цитирования:** Сергиенко В. Б., Аншелес А. А., Сергиенко И. В., Бойцов С. А. Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2734. doi:10.15829/1728-8800-2021-2734

## Relationship of obesity, low-density lipoprotein cholesterol and myocardial perfusion in patients with risk factors and without atherosclerotic cardiovascular diseases

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

National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

**Aim.** In the retrospective study, to identify the relationship between body mass index (BMI), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and myocardial perfusion in patients without established atherosclerotic cardiovascular diseases.

**Material and methods.** The study included 534 patients with cardiovascular risk factors but without established coronary artery disease, diabetes, myocardial infarction or coronary revascularization. In 76 of them, stress/rest myocardial perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) was performed.

**Results.** The relationship between BMI and LDL-C levels is described by a quadratic ( $r^2=0,21$ ,  $p<0,001$ ) function or a linear spline kinked

in BMI of  $27 \text{ kg/m}^2$  ( $r=0,51$ ,  $-0,46$  — before and after this value, respectively;  $p<0,001$ ). According to SPECT, focal stable and transient left ventricular myocardial perfusion abnormalities were not detected. However, there was a direct linear correlation between the heterogeneity of rest myocardial perfusion ( $\sigma_{\text{het}}$ ) and BMI ( $r=0,43$ ,  $p<0,001$ ),  $\sigma_{\text{het}}$  and waist circumference ( $r=0,40$ ,  $p<0,001$ ), as well as between  $\sigma_{\text{het}}$  and LDL-C ( $r=0,44$ ,  $p<0,001$ ).

**Conclusion.** The relationship between BMI and LDL-C levels can be explained by endocrine dysfunction of adipose tissue, which disturbs the synthesis and metabolism of atherogenic lipoproteins. Obesity and increased LDL-C levels affect myocardial perfusion both by

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a.ansheles@gmail.com

Тел.: +7 (926) 363-76-66

[Сергиенко В. Б. — д.м.н., профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ, ORCID: 0000-0002-0487-6902, Аншелес А. А.\* — д.м.н., с.н.с. отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ, ORCID: 0000-0002-2675-3276, Сергиенко И. В. — д.м.н., руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза, ORCID: 0000-0003-1534-3965, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406].

aggravating coronary atherogenesis and by microcirculatory disorders. Rest myocardial perfusion SPECT can be a method of screening for myocardial disorders caused by both diffuse atherosclerosis and metabolic syndrome.

**Keywords:** obesity, low-density lipoprotein cholesterol, myocardial perfusion, atherosclerosis.

**Relationships and Activities:** none.

Sergienko V. B. ORCID: 0000-0002-0487-6902, Ansheles A. A. \* ORCID: 0000-0002-2675-3276, Sergienko I. V. ORCID: 0000-0003-1534-3965, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

\*Corresponding author: a.ansheles@gmail.com

**Received:** 06/11-2020

**Revision Received:** 29/11-2020

**Accepted:** 15/12-2020

**For citation:** Sergienko V. B., Ansheles A. A., Sergienko I. V., Boytsov S. A. Relationship of obesity, low-density lipoprotein cholesterol and myocardial perfusion in patients with risk factors and without atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2734. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2734

АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, регистр АНИЧКОВ — Использование лабораторных данных, включающих показатели липидного профиля, для выявления пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в Москве и Московской области, RoCГХС — Российский регистр пациентов с предполагаемой семейной формой ГХС, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, <sup>99m</sup>Tc-МИБИ — технеций-99m-метокси-изобутил-изонитрил, SDS — Summed Difference Score (разность баллов нарушений перфузии), SRS — Summed Rest Score (сумма баллов нарушений перфузии в покое), SSS — Summed Stress Score (сумма баллов нарушений перфузии после нагрузки).

## Введение

Основной причиной развития ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы является атеросклероз, представляющий собой вариативную комбинацию изменений интимы артерий, включающую накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию, с развитием сопутствующих изменений меди. К основным факторам риска (ФР) развития заболеваний, связанных с атеросклерозом, относят гиперхолестеринемия (ГХС), артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение, гиподинамию, курение и отягощенный семейный анамнез.

Многочисленные эпидемиологические и экспериментальные исследования указывают на связь между ожирением, атеросклерозом и развитием нарушений кровоснабжения сердца. В настоящее время в мире ожирение приобретает характер пандемии: 38% населения имеют индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> [1]. Известно, что образование атеросклеротической бляшки начинается с повреждения эндотелия артерий. В этом процессе участвуют в т.ч. и факторы, высвобождающиеся в кровоток из жировой ткани, среди которых важную роль играют факторы воспаления и адипокины. Одним из пусковых механизмов этого процесса является прирост массы жировой ткани, что приводит к нарушению продукции адипокинов [2]. Адипокином с ангиопротективными свойствами является адипонектин, однако у пациентов с ожирением отмечается парадоксальное снижение его уровня [3]. Прогрессирующее накопление липидов в стенке артерий стимулирует иммунный ответ и развитие воспалительной реакции эндотелия [4]. На макроскопическом уровне атеросклеротическое поражение эпикардиальных артерий приводит к появлению гемодинамически и перфузионно-значимых

стенозов, в то время как поражение на уровне микроциркуляторного русла приводит к нарушению перфузии кардиомиоцитов с развитием микрососудистой стенокардии.

Основным неинвазивным методом оценки кровоснабжения и клеточной перфузии миокарда является перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) [5]. С помощью этого метода оценивается накопление перфузионного радиофармпрепарата в кардиомиоцитах, которое происходит пропорционально миокардиальному кровотоку. С помощью перфузионной ОЭКТ определяют нарушения клеточной перфузии миокарда, которые могут быть следствием очагово-рубцовых, воспалительных повреждений, фиброзных и дегенеративных изменений структуры левого желудочка (ЛЖ). При исследовании в покое и на фоне нагрузочной пробы выявляется преходящая ишемия миокарда. Это имеет важнейшее значение при дифференциальной диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) и некоронарогенной патологии миокарда [6, 7]. Метод является оператор-независимым, высоковоспроизводимым и абсолютно безопасным [8]. При перфузионной ОЭКТ выполняется синхронизация с электрокардиографией, что позволяет получить информацию о сократительной функции миокарда, наличии гипокинезов стенок ЛЖ, количественно оценить систолическую и диастолическую функции ЛЖ [7]. В настоящее время метод выполняется в рамках территориальных фондов обязательного медицинского страхования, и за последние 3 года отмечается взрывной рост частоты его использования не только во вторичной — отбор пациентов на коронароангиографию и чрескожное коронарное вмешательство, оценка эффективности вмешательств, — но и в первичной профилактике у пациентов с ФР, но без установленных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9].

Таким образом, с учетом современных возможностей методов радионуклидной диагностики в визуализации наиболее ранних нарушений клеточной перфузии миокарда, интерес представляет изучение влияния ожирения на уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и состояние перфузии миокарда у пациентов без установленных ССЗ, не находящихся на гиполипидемической и антигипергликемической терапии.

Целью работы стала оценка взаимосвязей ИМТ с уровнем общего ХС (ОХС), ХС ЛНП и с показателями перфузии миокарда ЛЖ.

## Материал и методы

В ретроспективное исследование включены данные 534 пациентов (44,0% мужчин, средний возраст  $52,1 \pm 14,2$  лет) без установленной ИБС, СД, перенесенного инфаркта миокарда или коронарной реваскуляризации, не находящихся на гиполипидемической и антигипергликемической терапии в течение последних 6 мес. Выборка пациентов для анализа была сформирована из объединенной базы данных Московского сегмента Российского регистра пациентов с предполагаемой семейной формой ГХС (РоСГХС), существующего с 2013г (с 2017г — «РЕНЕССАНС») и включающего 434 пациента, регистра АНИЧКОВ (Использованные лабораторные данные, включающие показатели липидного профиля, для выявления пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в Москве и Московской области, <https://anichkov.aterostop.ru>, 702 пациента) и калькулятора Aterostop (<https://aterostop.ru/calc/>, 525 пациентов). В базе данных пациентов имелись значения ИМТ, окружности талии, уровней ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы крови, информация об основных ФР — курении, АГ, наличии ИБС, реваскуляризации миокарда в анамнезе. Таким образом, были отобраны пациенты без установленных ИБС или СД, но с наличием одного или нескольких ФР.

У 304 (56,9%) пациентов имела место АГ (средние показатели артериального давления составили  $131,8 \pm 21,3 / 82,0 \pm 14,2$  мм рт.ст.), у 203 (38,0%) был отягощен семейный анамнез по сердечно-сосудистым осложнениям, 155 (29,0%) пациентов были курильщиками на момент обследования (13%) или курили ранее (16%). У 162 (30,3%) пациентов ИМТ был  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. У всех пациентов сопоставлялись показатели ИМТ, окружности талии (ОТ) и ХС ЛНП.

У 76 пациентов из данной выборки была выполнена перфузионная скintiграфия миокарда в покое и после нагрузочной пробы. Пациенты поступали на выполнение данного исследования по направлениям в рамках обязательного медицинского страхования. Перфузионная ОЭКТ миокарда проводилась на двухдетекторной ротационной гамма-камере Philips BrightView XCT с LEHR-коллиматорами и КТ-подсистемой. Реконструкция и обработка проекций выполнялась в программном пакете Cedar-Sinai AutoSPECT и QPS/QGS с итеративным алгоритмом Astonish. Распределение радиофармпрепарата в миокарде в покое и после стресс-теста анализировалось в виде томосцинтиграмм и полярных карт, оценивались

разностные изображения (преходящая ишемия). Оценивались стандартные интегральные показатели тяжести поражения миокарда параметров: SSS (Summed Stress Score), SRS (Summed Rest Score), SDS (Summed Difference Score) [10], а также количественные параметры неравномерности перфузии миокарда — индекс тяжести нарушений ( $\sigma_{\text{sev}}$ ) и индекс неравномерности перфузии ( $\sigma_{\text{het}}$ ). Данные параметры представляют собой среднеквадратичные отклонения значений относительной перфузии в сегментах по отношению к их математическому ожиданию (для  $\sigma_{\text{sev}}$  оно равно 100%, для  $\sigma_{\text{het}}$  — среднему арифметическому от % перфузии во всех сегментах) (патент РФ № 2601098) [11]. Эти параметры ранее продемонстрировали свою значимость при оценке диффузных нарушений перфузии миокарда вследствие ГХС и дистального коронарного атеросклероза, поэтому в настоящей работе они были использованы для оценки визуально схожих нарушений перфузии вследствие метаболического синдрома. В данной подгруппе пациентов проводился ретроспективный сравнительный анализ показателей антропометрии, липидного профиля и выявленных изменений перфузии миокарда.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программных пакетов MedCalc 15.8 и Microsoft Excel 2013. При проверке нормальности распределения значений групп в дополнение к визуальной оценке гистограмм использовался критерий Шапиро-Уилка. Количественные данные в группах представлены в виде среднего и стандартного отклонения, порядковые — в виде медианы, 1 и 3 квартилей. При сравнении средних значений двух групп использовался независимый t-критерий. Взаимосвязи количественных и порядковых параметров оценивались при помощи критерия Пирсона, а также при помощи кривых наименьших квадратов (LOESS) с подбором наиболее подходящих нелинейных уравнений.

## Результаты

Из 534 включенных в исследование пациентов значение ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> имело место у 162 (30,3%), в среднем ИМТ составил  $27,3 \pm 5,5$  кг/м<sup>2</sup>. ОТ в среднем составила  $89,4 \pm 17,2$  см, в т.ч. у мужчин —  $94,4 \pm 16,2$  см, у женщин —  $85,2 \pm 17,3$  см. ОТ  $>94$  см отмечена у 48,9% мужчин,  $>80$  см — у 56,1% женщин. Показатели липидного профиля выходили за рамки референсных значений для здоровых лиц (ХС ЛНП  $\geq 3,0$  ммоль/л или ОХС  $\geq 5,5$  ммоль/л) у 68,1% пациентов, в среднем уровень ОХС составил  $5,83 \pm 1,45$  ммоль/л, ХС ЛНП —  $3,49 \pm 1,12$  ммоль/л, ХС ЛВП —  $1,51 \pm 0,80$  ммоль/л, ТГ —  $2,01 \pm 1,25$  ммоль/л. Сопоставления значений ХС ЛНП и категории риска не проводилось, т.к. это не входило в цель представленной работы. Распределение значений ИМТ и уровней ХС ЛНП в исследуемой группе было близким к нормальному (рисунок 1).

В исследуемой группе выполнен корреляционный анализ значений ИМТ и ХС ЛНП. При попытке описать полученную взаимосвязь линейным уравнением регрессии зависимости между пара-

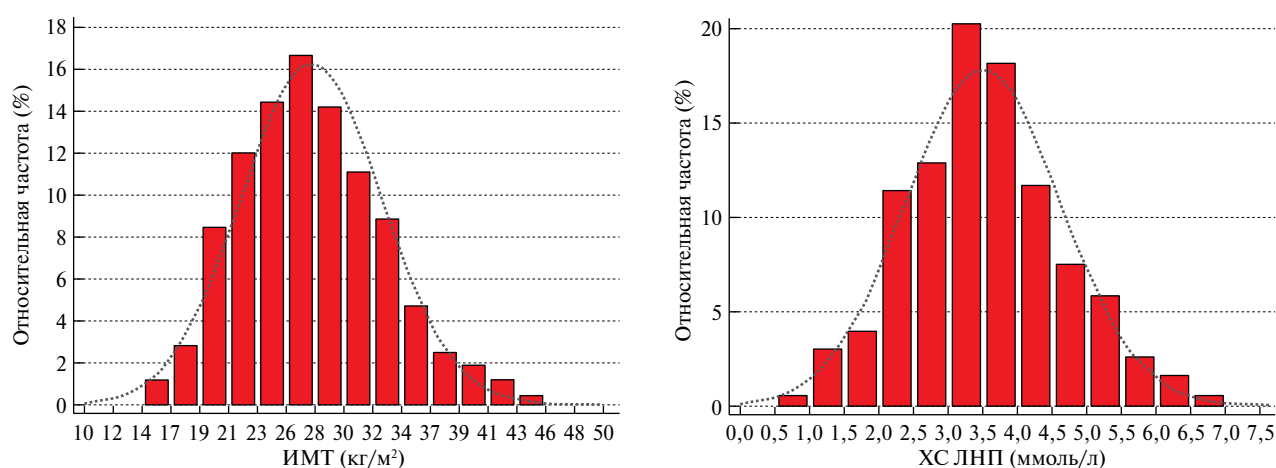


Рис. 1 Распределение значений ИМТ (А) и ХС ЛНП (Б) в исследуемой группе пациентов (n=534).

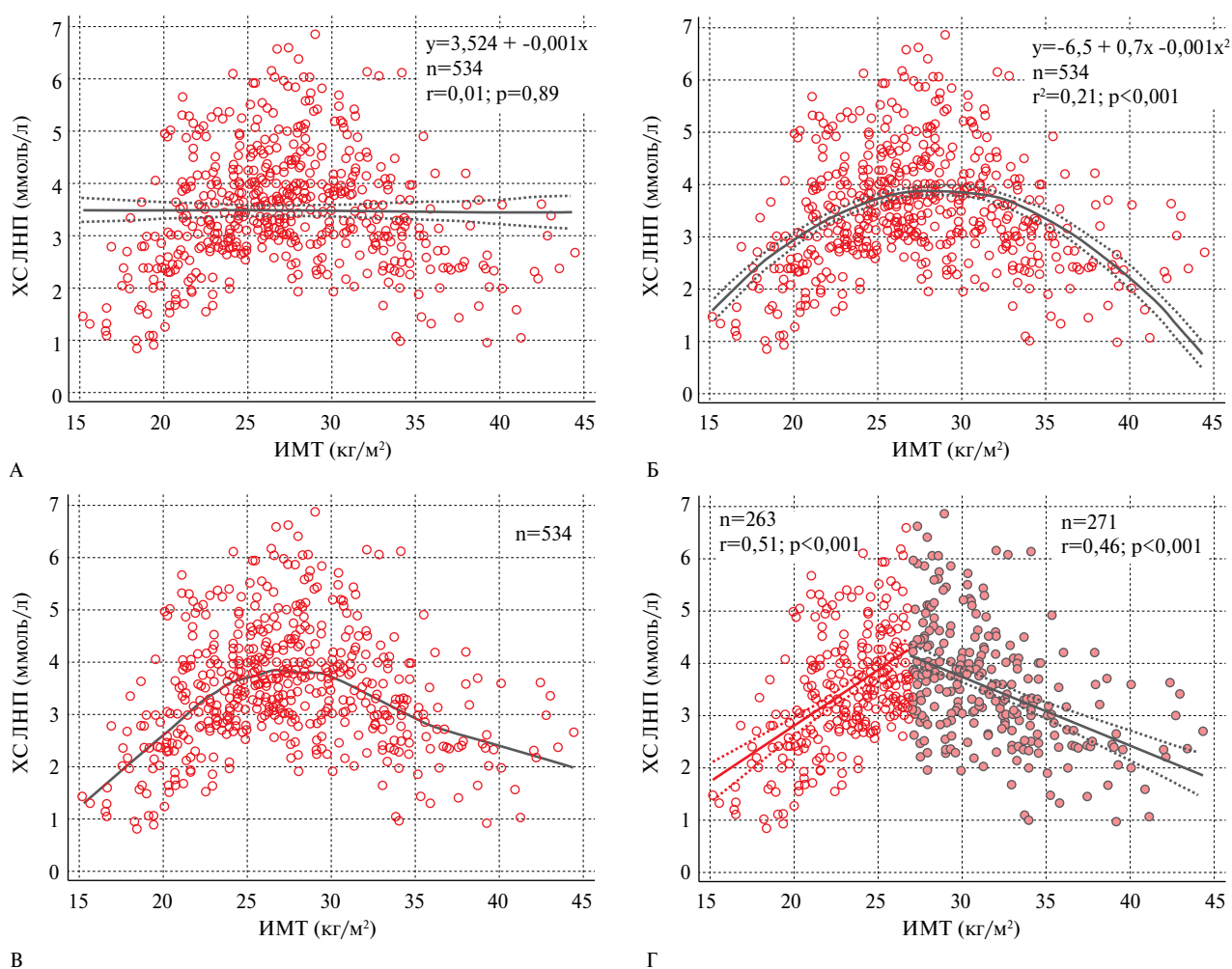


Рис. 2 Связь между ИМТ и уровнем ХС ЛНП в исследуемой группе пациентов (n=534): А — с применением линейной функции; Б — с применением квадратичной функции; В — с применением кривой LOESS; Г — с применением линейных функций с ограничением диапазона значений ИМТ (до 27 кг/м² и >27 кг/м²).

метрами выявлено не было ( $r=0,01$ ,  $p=0,89$ ) (рисунок 2 А). При этом данная взаимосвязь с высокой точностью описывается квадратичной функцией ( $r^2=0,21$ ,  $p<0,001$  (рисунок 2 Б). При детальном ана-

лизе зависимости с построением более точной кривой регрессии по методу локальных регрессий со сглаживанием (LOESS), полученная кривая имеет более крутой подъем значений ХС ЛНП в диапазо-



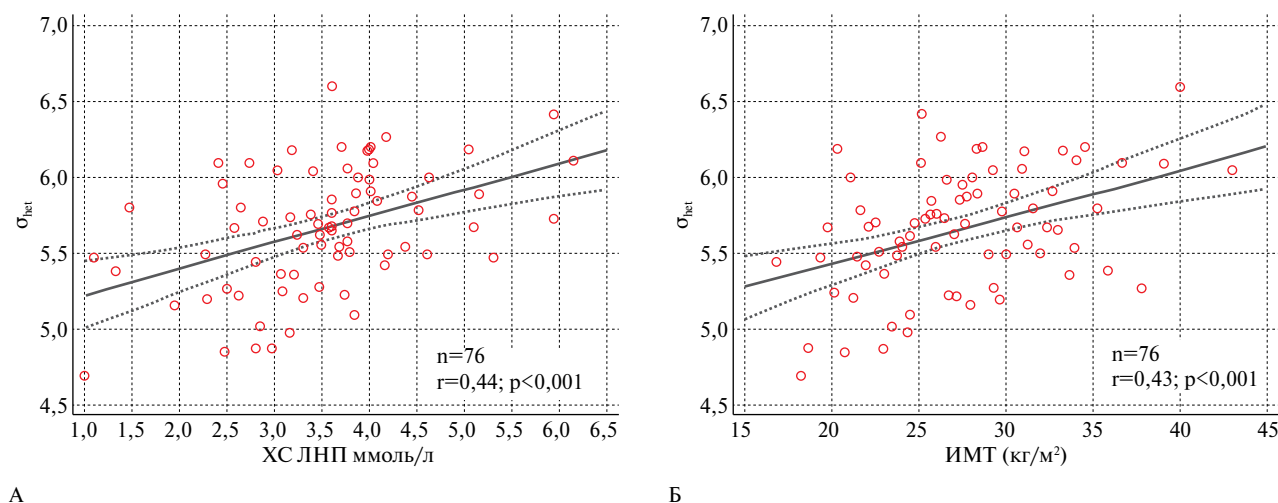


Рис. 3 Зависимость между  $\sigma_{\text{het}}$  и ИМТ (А) и уровнем ХС ЛНП (Б) в исследуемой группе пациентов ( $n=76$ ).

не ИМТ от 15 до 26 кг/м<sup>2</sup>, затем выходит на плато до значения ИМТ 29,5 кг/м<sup>2</sup>, после чего отмечается более пологое снижение (рисунок 2 В). Данную зависимость можно приблизительно описать как линейный сплайн с изломом в районе значения ИМТ 27 кг/м<sup>2</sup> и коэффициентами корреляции Пирсона  $r=0,51$  до этого значения и  $-0,46$  после него ( $p<0,001$ ) (рисунок 2 Г).

Аналогичная форма взаимосвязи выявлена между ОТ и ХС ЛНП ( $r^2=0,20$ ,  $p<0,001$ ). Точка излома, после которой отмечалось снижение уровня ХС ЛНП, находилась в районе значений ОТ — 93 см у мужчин и 85 см у женщин.

В подгруппе пациентов, которым была проведена перфузионная ОЭКТ миокарда ( $n=76$ ), средний ИМТ составил  $27,5 \pm 5,5$  кг/м<sup>2</sup>, средний уровень ОХС —  $5,34 \pm 1,23$  ммоль/л; ХС ЛНП —  $3,51 \pm 1,01$  ммоль/л. Эти значения достоверно не отличались от средних значений по всей исследуемой группе ( $p=0,91$ ,  $p=0,87$ ,  $p=0,93$ , соответственно). Взаимосвязь показателей ИМТ и ХС ЛНП в данной подгруппе также описывалась квадратичной функцией ( $r^2=0,09$ ,  $p=0,03$ ). В данной подгруппе у 71 пациента был получен отрицательный результат нагрузочной пробы, у 4 пациентов проба не была доведена до диагностических критериев (по причине усталости). Средняя мощность нагрузки составила  $125 \pm 25$  Вт, метаболический эквивалент нагрузки (METs) —  $6,2 \pm 1,9$ . По данным перфузионной ОЭКТ миокарда значение показателя SRS в среднем составило 3 [2-5], SSS — 4 [3-6], SDS — 2 [1-2] баллов, признаков достоверной преходящей ишемии миокарда не было выявлено ни у одного пациента. Значения показателей тяжести нарушений ( $\sigma_{\text{sev}}$ ) и неравномерности ( $\sigma_{\text{het}}$ ) перфузии миокарда в покое составили  $19,4 \pm 3,6$  и  $5,7 \pm 0,4$ , соответственно, при этом отмечалась прямая линейная корреляция между  $\sigma_{\text{het}}$  и ИМТ ( $r=0,43$ ,  $p<0,001$ ) (ри-

сунк 3 А), а также между  $\sigma_{\text{het}}$  и ХС ЛНП ( $r=0,44$ ,  $p<0,001$ ) (рисунок 3 Б).

## Обсуждение

Настоящее исследование является продолжением цикла аналитических публикаций, посвященного изучению ФР ССЗ в когорте пациентов из базы данных Московского сегмента регистра РоСГХС, регистра АНИЧКОВ и калькулятора Aterostop. В работе акцент смещен в сторону обследования пациентов без установленных ИБС и СД, однако с наличием таких ФР, как АГ, ожирение и повышенный уровень ХС ЛНП. Пациенты, соответствующие указанным критериям включения, были отобраны из московского сегмента регистра РоСГХС, куда набирались пациенты с уровнем ОХС  $\geq 7,5$  ммоль/л и/или ХС ЛНП  $\geq 4,9$  ммоль/л [12], а также из регистра АНИЧКОВ, созданного с целью оценки эффективности гипотензивной и гиполипидемической терапии у пациентов высокого и очень высокого риска (до назначения терапии) [13]. В июне 2020г был запущен калькулятор сердечно-сосудистого риска Aterostop, реализованный в виде веб-продукта и мобильного приложения для устройств под управлением Android и iOS (заявка на патент № 2020128808, дата приоритета 31.08.2020г). Планируется, что его база данных со временем будет представлять собой срез антропометрических, анамнестических и лабораторных данных достаточно крупной выборки пациентов российской популяции. На момент создания публикации в базе данных калькулятора Aterostop находилось 525 анонимизированных записей, из которых 314 также удовлетворяли критериям включения. В целом, общее число включенных в настоящее исследование пациентов составило 534 человека, из них 44% мужчин.

При анализе взаимосвязи показателей ИМТ и уровня ХС ЛНП у пациентов с ФР без установ-

ленных ССЗ атеросклеротического генеза, была выявлена прямая линейная связь до значений ИМТ  $=27 \text{ кг/м}^2$ , после чего до значения  $29 \text{ кг/м}^2$  она находилась на плато, а затем плавно изменялась на обратную. Подобный анализ связи ИМТ и уровня ХС ЛНП проводили и ранее, в т.ч. в крупном мета-анализе 57 проспективных исследований [14]. Однако до определенного времени на уровне популяции ее считали слабой [15], т.к. применяли к ней только линейную функцию регрессии. При этом в различных когортах пациентов, менее склонных к ожирению, а также у детей чаще отмечали прямую положительную связь между ИМТ/ОТ и ХС ЛНП [16, 17]. Вместе с тем, в группах пациентов с ожирением было отмечено снижение уровня всех липидов, включая ТГ [18]. Впоследствии при более детальном анализе регистров NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (США) и ENRICA (Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain) (Испания) было показано, что взаимосвязь между ИМТ и уровнем ХС ЛНП имеет вид перевернутой буквы U. При этом точка перегиба в популяции пациентов из США составила  $27,1 \text{ кг/м}^2$ , а из Испании —  $26,5 \text{ кг/м}^2$ , что связано с более высоким средним ИМТ у пациентов из США [19].

С чем же связано парадоксальное снижение уровней ХС ЛНП у лиц, страдающих ожирением? Может ли оно считаться позитивным фактором, как у любых других категорий пациентов? Некоторые авторы предполагают, что оно является негативным последствием выраженных метаболических нарушений, связанных с ожирением, особенно в пожилом возрасте [19]. Известно, что атерогенная дислипидемия включает в себя повышение уровня ОХС, как за счет ХС ЛНП, так и в составе липопротеидов очень низкой и промежуточной плотности, а также липопротеида (а) [20]. При СД и/или инсулинорезистентности атерогенная дислипидемия обусловлена избыточной продукцией обогащенных ТГ липопротеидов. Если в норме ТГ в составе липопротеидов очень низкой плотности активно удаляются из кровотока с помощью фермента липопротеинлипазы, то при ожирении этот процесс нарушается и липопротеиды, содержащие ТГ, накапливаются в кровотоке, не претерпевая нормальной физиологической трансформации, и превращаются в обогащенные ХС мелкие плотные высокоатерогенные ЛНП. Такие ЛНП плохо связываются с ЛНП-рецепторами на поверхности гепатоцитов, однако легко окисляются и, проникая в субэндотелиальное пространство, активно захватываются скэвенджер-рецепторами макрофагов, формируя атеросклеротическую бляшку [21]. Таким образом, увеличение массы тела сопровождается увеличением содержания этих липидных фракций. Продукция физиологически активных ЛНП снижается, однако прогрессирование атеро-

склероза продолжается [22]. Более того, представленные результаты указывают на то, это переключение происходит довольно резко при достижении определенных значений ИМТ (рисунок 2 Г).

Известно, что риск возникновения СД повышается не только при генетически обусловленном нарушении экзогенного или эндогенного синтеза ХС [23], но и при агрессивной статинотерапии, также подавляющей продукцию ХС в печени [24]. В ряде ситуаций недостаточно проводить только гипохолестериновую терапию, не воздействуя на уровень ТГ.

Другое объяснение инверсии зависимости между ИМТ и уровнем ХС ЛНП предлагается исходя из того, что у взрослых пациентов с ожирением определенное количество липопротеидов аккумулируется в адипоцитах [25]. Это сдерживает повышенный синтез ХС в печени, активность рецептора ЛНП в жировой ткани увеличивается, а обратный транспорт ХС в составе ЛВП снижается [19]. Некоторые авторы полагают, что жировая ткань может быть буфером в метаболизме ТГ [26], однако нормальные уровни ХС ЛНП при избыточной продукции ХС при ожирении могут указывать на значительную роль увеличения жировой массы в гомеостазе ХС. В частности, это может быть связано с т.н. адипоцитопатией — эндокринной дисфункцией жировой ткани, приводящей к усилению секреции воспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, моноцитарного хемотаксического фактора-1. При этом дисфункция жировой ткани (в особенности висцеральной) помимо инсулинорезистентности и увеличения риска развития СД приводит к преобладанию провоспалительных цитокинов над противовоспалительными [27].

Известно, что и высокий уровень ХС ЛНП, и ожирение связаны с повышенным риском ССЗ атеросклеротического генеза [28, 29], однако наибольшую роль в качестве ФР играют АГ и гипергликемия [30]. Поэтому влияние ожирения на прогрессирование атеросклероза не сводится только к нарушению липидного обмена, а затрагивает множество механизмов — инсулинорезистентность, повышение уровня факторов воспаления, АГ, нарушение функции адипокинов. Это означает, что у пациентов с наличием ФР и умеренно повышенным или даже нормальным ИМТ дополнительное снижение массы тела может привести к снижению уровня ХС ЛНП, однако для тучных пациентов небольшое снижение массы тела не будет иметь значимых положительных эффектов [31].

Ранее авторами был установлен факт появления начальных диффузных изменений клеточной перфузии миокарда у пациентов с повышенным уровнем ХС ЛНП [32], в т.ч. у пациентов с подострой семейной формой ГХС [12]. Показатель

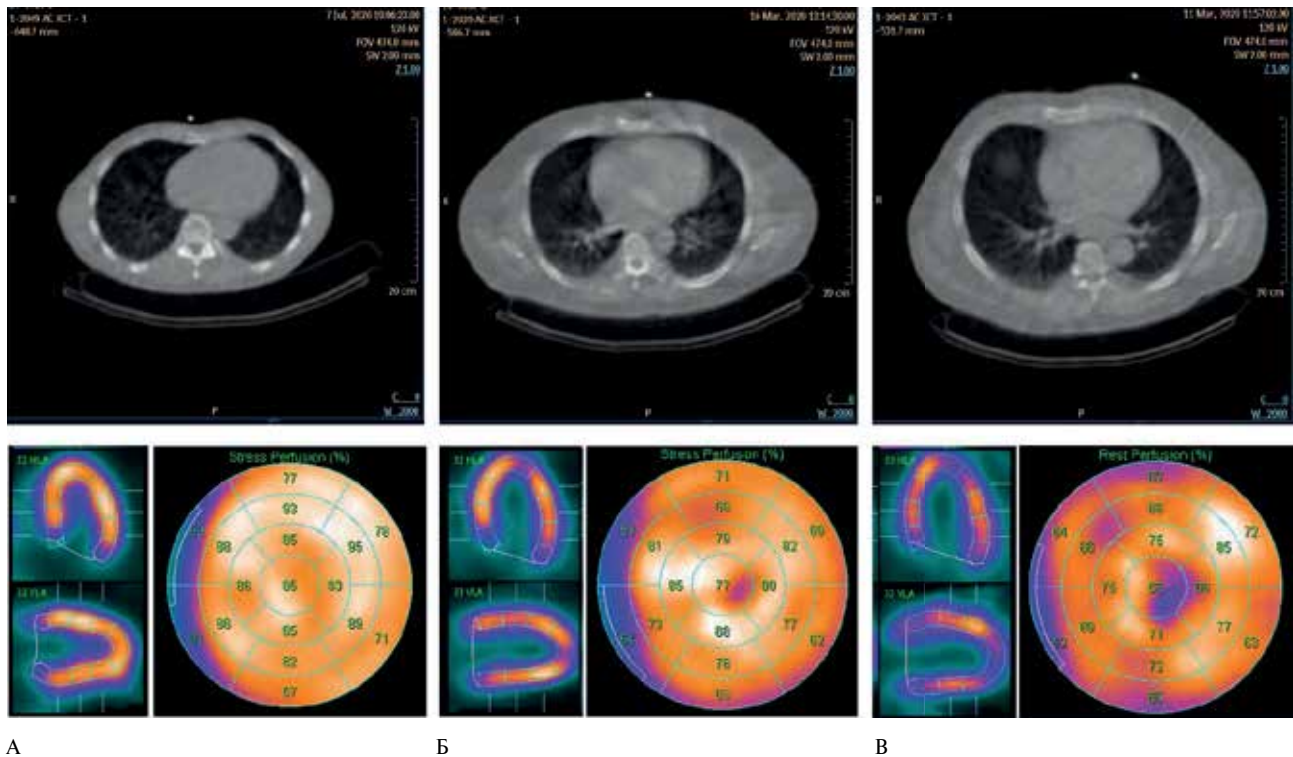


Рис. 4 Типичная картина начальных нарушений перфузии миокарда по данным ОЭКТ у пациентов с ожирением: А — нормальная (равномерная) перфузия миокарда у пациента с ИМТ = 24,7 кг/м<sup>2</sup>; Б — диффузно-неравномерная перфузия миокарда у пациента с ИМТ = 32,3 кг/м<sup>2</sup>; В — диффузно-неравномерная перфузия миокарда с появлением мелких очаговых изменений у пациента с ИМТ = 38,6 кг/м<sup>2</sup>. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

неравномерности клеточной перфузии миокарда ЛЖ ( $\sigma_{het}$ ) у пациентов с предположительным диагнозом семейной ГХС был достоверно выше, чем у пациентов с возможным диагнозом семейной ГХС, и приближался к значениям у пациентов с ИБС [12]. Отмечалось, что асимптомные пациенты с ГХС уже характеризуются более выраженной неравномерностью перфузии, и в случае отсутствия назначения статинотерапии (или некомплаентности), с течением времени у них происходит ухудшение параметра  $\sigma_{sev}$ , отражающего общую тяжесть нарушений. Таким образом, у пациентов с ГХС постепенно происходило объединение мелких участков неравномерности перфузии в более крупные, которые со временем достигали уровня “дефекта”, что фактически означало возникновение признаков ИБС на уровне клеточной перфузии [12]. В настоящем исследовании эта зависимость была экстраполирована на пациентов с нормальными и умеренно-повышенными уровнями ХС ЛНП. Результаты указывают на то, что даже умеренное повышение уровня ХС ЛНП инициирует атеросклеротические процессы, в первую очередь на уровне мелких артериол сердца, что и проявляется появлением диффузных нарушений перфузии кардиомиоцитов по данным перфузионной ОЭКТ миокарда.

Выявление линейной положительной связи ИМТ с нарушениями перфузии миокарда также

можно считать ожидаемым. Известно, что СД является мощным фактором развития ИБС, при этом даже при отсутствии значимого поражения эпикардальных артерий нарушения перфузии миокарда ЛЖ у этих пациентов четко визуализируются по данным перфузионной ОЭКТ миокарда, и имеют характерный вид [33, 34]. Несмотря на то, что любые нарушения перфузии являются субстратом ангинозных симптомов, они могут оказаться и безболевыми, в частности у пациентов с СД. Это затрудняет их своевременную диагностику, и к моменту первых значимых симптомов, послуживших причиной обращения к кардиологу и направлению на перфузионную ОЭКТ для выявления скрытой ишемии, у пациентов нередко уже отмечается расширение полости ЛЖ как минимум до верхних границ нормы. В связи с этим крайне важно отметить, что начальные нарушения перфузии визуализируются также и у пациентов с ожирением, но без диагностированного СД (рисунок 4). Изменения перфузии миокарда у пациентов с ИМТ >29 кг/м<sup>2</sup> можно объяснить не только АГ и признаками гипертрофии миокарда ЛЖ, но и адипоцитопатией, нарушением системы адипокинов и дисбалансом между факторами воспаления. Тем не менее, взаимосвязи адипоцитопатии и провоспалительных факторов с нарушением перфузии миокарда требуют дальнейшего изучения.

В целом, эффективной диагностической стратегией является проведение перфузионной ОЭКТ миокарда в покое этим пациентам в динамике (1 раз в 6-12 мес.) для своевременного выявления достоверных признаков ухудшения перфузии миокарда. Усугубление диффузного поражения в динамике может быть свидетельством микроангиопатии, характерной для СД, а появление очаговых дефектов перфузии является достоверным признаком ИБС.

## Заключение

Таким образом, выявленные особенности взаимосвязи степени ожирения пациента с уровнем ХС ЛНП могут быть объяснены эндокринной дисфункцией жировой ткани, которая влечет за собой нарушения синтеза и метаболизма проатерогенных липопротеидов. Более того, эти нарушения могут быть скомпенсированы, но только если уменьшение массы тела будет значительным. Это означает, что более эффективно изначально не допускать значительного увеличения массы тела, чем решать

уже имеющуюся проблему ожирения у пациента. В целом, изучение влияния ожирения на атерогенез крайне актуально, т.к. в России отмечено увеличение распространенности ожирения с возрастом. Учитывая высокий риск возникновения заболеваний, связанных с ожирением, в частности, ССЗ и СД 2 типа, необходимо уделять пристальное внимание пациентам, имеющим избыточную массу тела или ожирение, в плане первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний [35, 36]. В то же время и ожирение, и повышение уровня ХС ЛНП напрямую влияют на кровоснабжение кардиомиоцитов, хотя и различными путями. Метод перфузионной ОЭКТ миокарда в покое может быть методом скрининга нарушений состояния миокарда, вызванных как диффузным атеросклерозом, так и метаболическим синдромом.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Kotseva K. The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(6):633-9. doi:10.21037/cdt.2017.04.06.
- Lovren F, Teoh H, Verma S. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *Can J Cardiol.* 2015;31(2):177-83. doi:10.1016/j.cjca.2014.11.031.
- Al-Hamodi Z, Al-Habori M, Al-Meer A, et al. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):99. doi:10.1186/1758-5996-6-99.
- Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, et al. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules.* 2020;10(2). doi:10.3390/biom10020291.
- Dorbala S, Ananthasubramanian K, Armstrong IS, et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(5):1784-846. doi:10.1007/s12350-018-1283-y.
- Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, et al. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(1):201-12. doi:10.1007/s00259-010-1586-y.
- Hachamovitch R, Di Carli MF. Methods and limitations of assessing new noninvasive tests: Part II: Outcomes-based validation and reliability assessment of noninvasive testing. *Circulation.* 2008;117(21):2793-801. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.714006.
- Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. A prognostic score for prediction of cardiac mortality risk after adenosine stress myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):722-9. doi:10.1016/j.jacc.2004.08.069.
- Ansheles AA, Sergienko IV, Denisenko-Kankiya EI, et al. Results of perfusion single-photon emission tomography of the myocardium and coronary angiography data in patients with different pretest probabilities of coronary heart disease. *Therapeutic archive.* 2020;92(4):30-6. (In Russ.) Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Денисенко-Канкия Е.И. и др. Результаты перфузионной однофотонной эмиссионной томографии миокарда и данных коронарографии у пациентов с различной претестовой вероятностью ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив.* 2020;92(4):30-6. doi:10.26442/00403660.2020.04.000549.
- Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(2):200-8. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.043.
- Ansheles AA, Martirosyan LA, Sergienko IV, Sergienko VB. New approaches to quantifying early disorders and perfusion inhomogeneity of the myocardium according to the data of single-photon emission computed tomography. *Journal of radiology and nuclear medicine.* 2015;5:17-26. (In Russ.) Аншелес А.А., Мартиросян Л.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Новые подходы к количественной оценке начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2015;5:17-26.
- Sergienko IV, Ansheles AA. Identification of patients with familial hypercholesterolemia in the Russian population on the example of Moscow and the Moscow region. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):77-87. (In Russ.) Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в российской популяции на примере Москвы и Московской области. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(1):77-87. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-77-87.
- Sergienko IV, Ansheles AA, Drapkina OM, et al. ANICHKOV study: the effect of combined antihypertensive and lipid-lowering therapy on cardiovascular complications in high and very high risk patients. *Therapeutic archive.* 2019;91(4):90-8. (In Russ.) Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Драпкина О.М. и др.



- Исследование АНИЧКОВ: влияние комбинированной гипотензивной и гиполипидемической терапии на сердечно-сосудистые осложнения у пациентов высокого и очень высокого риска. *Терапевтический архив*. 2019;91(4):90-8. doi:10.26442/00403660.2019.04.000104.
14. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
15. Grundy SM. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone*. 2006;8(Suppl 1):S21-7. doi:10.1016/s1098-3597(06)80005-0.
16. Luo Y, Ma X, Shen Y, et al. Positive relationship between serum low-density lipoprotein cholesterol levels and visceral fat in a Chinese nondiabetic population. *PLoS One*. 2014;9(11):e112715. doi:10.1371/journal.pone.0112715.
17. DeStefano F, Berg RL, Griese GG, Jr. Determinants of serum lipid and lipoprotein concentrations in children. *Epidemiology*. 1995;6(4):446-9. doi:10.1097/00001648-199507000-00024.
18. Livingston EH, Chandalia M, Abate N. Do current body mass index criteria for obesity surgery reflect cardiovascular risk? *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3(6):577-85. doi:10.1016/j.soard.2007.07.013.
19. Laclaustra M, Lopez-Garcia E, Civeira F, et al. LDL Cholesterol Rises With BMI Only in Lean Individuals: Cross-sectional U.S. and Spanish Representative Data. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2195-201. doi:10.2337/dc18-0372.
20. Boren J, Watts GF, Adiels M, et al. Kinetic and Related Determinants of Plasma Triglyceride Concentration in Abdominal Obesity: Multicenter Tracer Kinetic Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(10):2218-24. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305614.
21. Verges B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):353-60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.028.
22. Ordovas JM, Corella D. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Kidney Int Suppl*. 2008(111):S10-4. doi:10.1038/ki.2008.517.
23. Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S, et al. Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Genetic Variants and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(13):1383-91. doi:10.1001/jama.2016.14568.
24. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9965):351-61. doi:10.1016/S0140-6736(14)61183-1.
25. Le Lay S, Ferre P, Dugail I. Adipocyte cholesterol balance in obesity. *Biochem Soc Trans*. 2004;32(Pt 1):103-6. doi:10.1042/bst0320103.
26. Frayn KN. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia*. 2002;45(9):1201-10. doi:10.1007/s00125-002-0873-y.
27. Kuryczko J, Slawuta P, Sapikowski G. Secretory function of adipose tissue. *Pol J Vet Sci*. 2016;19(2):441-6. doi:10.1515/pjvs-2016-0056.
28. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(15):1552-61. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.020.
29. Danesh J, Erqou S, Walker M, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(12):839-69. doi:10.1007/s10654-007-9165-7.
30. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014;383(9921):970-83. doi:10.1016/S0140-6736(13)61836-X.
31. Heinberg LJ, Keating K, Simonelli L. Discrepancy between ideal and realistic goal weights in three bariatric procedures: who is likely to be unrealistic? *Obes Surg*. 2010;20(2):148-53. doi:10.1007/s11695-009-9982-8.
32. Martirosyan LA, Sergienko IV, Ansheles AA, et al. Features of left ventricular myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015;3:61-70. (In Russ.) Мартirosян Л. А., Сергиенко И. В., Аншелес А. А. и др. Особенности перфузии миокарда левого желудочка у больных с гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015;3:61-70.
33. Yamasaki Y, Nakajima K, Kusuoka H, et al. Prognostic value of gated myocardial perfusion imaging for asymptomatic patients with type 2 diabetes: the J-ACCESS 2 investigation. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2320-6. doi:10.2337/dc09-2370.
34. Bax JJ, Bonow RO, Tschope D, et al. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):754-60. doi:10.1016/j.jacc.2006.04.077.
35. Drapkina OM, Dubolazova YuV, Boytsov SA. Fight against obesity: "Gold standard" and new horizons. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(4):450-8. (In Russ.) Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В., Бойцов С. А. Борьба с ожирением: "Золотой стандарт" и новые горизонты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(4):450-8. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-450-458.
36. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in the Russian population — prevalence and association with risk factors for chronic non-communicable diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Ожирение в Российской популяции — распространённость и ассоциация с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.