

Уязвимые атеросклеротические бляшки и динамика уровня липидов на фоне терапии статинами у пациентов с острым коронарным синдромом. Первые данные исследования Combi-LLT ACS

Бикбаева Г.Р.^{1,2}, Ковальская А.Н.¹, Кузнецова К.В.^{1,2}, Дуплякова П.Д.²,
Тухбатова А.А.^{1,2}, Сухинина Е.М.², Павлова Т.В.^{1,2}, Дупляков Д.В.^{1,2}, Савинова Е.В.²

¹ФГБОУ "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России. Самара; ²ГБУЗ "Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова". Самара, Россия

Цель. Оценить частоту выявления уязвимых атеросклеротических бляшек (АСБ) по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал и методы. В исследование включено 125 пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ (мужчин 68%, медиана возраста 59 (51-66) лет). Через месяц после индексного события, пациенты, не достигшие целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности, были распределены на две группы в зависимости от наличия признаков уязвимых АСБ по результатам МСКТ.

Результаты. При проведении МСКТ уязвимые АСБ были выявлены у 56 (44,8%) пациентов, (мужчин 69,6%, медиана возраста 60 (51-63) лет). Пациенты с уязвимыми АСБ имели более частое поражение правой коронарной артерии (КА) — 53,6 vs 11,6% ($p<0,001$); поражение ствола левой КА 33,9 vs 5,8% ($p<0,001$); передней нисходящей КА — 76,8 vs 15,9% ($p<0,001$); огибающей КА — 48,2 vs 18,8% ($p<0,001$) по сравнению с пациентами без уязвимых АСБ. Индекс коронарного кальция у пациентов с уязвимыми АСБ был статистически значимо выше — 111 (29-247) vs 35 (1-138) ($p=0,003$). Пациенты с наличием признаков уязвимых АСБ имели более выраженное поражение коронарного русла по шкалам SSS (segment-stenosis score) и SIS (segment-involvement score) — 3 (1-4) vs 0 (0-1) ($p<0,001$) по сравнению с пациентами без уязвимых АСБ.

Заключение. Частота выявления УАСБ у пациентов, перенесших ОКС и ЧКВ и не достигших целевых значений ЛНП на фоне высо-

кодозовой терапии статинами, составила 44,8%. Пациенты с УАСБ характеризовались более распространенным атеросклеротическим поражением КА и высоким кальциевым индексом.

Ключевые слова: уязвимые атеросклеротические бляшки, шкалы SSS, SIS, кальциевый индекс, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, стентирование, статины, мультиспиральная компьютерная томография.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/12-2024

Рецензия получена 27/01-2025

Принята к публикации 13/04-2025



Для цитирования: Бикбаева Г.Р., Ковальская А.Н., Кузнецова К.В., Дуплякова П.Д., Тухбатова А.А., Сухинина Е.М., Павлова Т.В., Дупляков Д.В., Савинова Е.В. Уязвимые атеросклеротические бляшки и динамика уровня липидов на фоне терапии статинами у пациентов с острым коронарным синдромом. Первые данные исследования Combi-LLT ACS. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(5):4318. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4318. EDN LIOBQX

Vulnerable plaques and lipid changes over statin therapy in patients with acute coronary syndrome. Initial data from the Combi-LLT ACS trial

Bikbaeva G. R.^{1,2}, Kovalskaya A. N.¹, Kuznetsova K. V.^{1,2}, Duplyakova P. D.², Tukhbatova A. A.^{1,2}, Sukhinina E. M.², Pavlova T. V.^{1,2}, Duplyakov D. V.^{1,2}, Savinova E. V.²

¹Samara State Medical University. Samara; ²Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Samara, Russia

Aim. To assess the detection rate of vulnerable plaques using computed tomography (CT) in patients after acute coronary syndrome (ACS) and percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. The study included 125 patients with ACS who underwent PCI (men, 68%; median age, 59 (51-66) years). One month

after the index event, patients who did not achieve target low-density lipoprotein cholesterol values were divided into two groups depending on the signs of vulnerable plaques according to CT data.

Results. Vulnerable plaques were detected in 56 (44,8%) patients using CT (69,6% men, median age 60 (51-63) years). Patients with

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: guzelbikbaeva63@mail.ru

[Бикбаева Г.Р.* — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-6725-7180, Ковальская А.Н. — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0003-4526-8003, Кузнецова К.В. — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-0211-2108, Дуплякова П.Д. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2773-1682, Тухбатова А.А. — к.м.н., зав. 5 кардиологическим отделением, ассистент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-1088-0641, Сухинина Е.М. — к.м.н., врач-рентгенолог, зав. рентгенологическим отделением, ORCID: 0000-0001-6398-9598, Павлова Т.В. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, зав. отделением клинических исследований, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Дупляков Д.В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, зав. кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Савинова Е.В. — зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0009-0007-1015-3878].

vulnerable plaques were more likely to have right coronary artery (CA) involvement — 53,6 vs 11,6% ($p<0,001$); left main CA — 33,9 vs 5,8% ($p<0,001$); left anterior descending artery — 76,8 vs 15,9% ($p<0,001$); circumflex artery — 48,2 vs 18,8% ($p<0,001$) compared to patients without vulnerable plaques. The coronary calcium index in patients with vulnerable plaques was significantly higher — 111 (29-247) vs 35 (1-138) ($p=0,003$). Patients with signs of vulnerable plaques had more severe coronary artery disease according to the segment-stenosis (SSS) and segment-involvement (SIS) scores — 3 (1-4) vs 0 (0-1) ($p<0,001$) compared to patients without vulnerable plaques.

Conclusion. The detection rate of vulnerable plaques in patients after ACS and PCI not achieved target LDL values while receiving high-dose statin therapy was 44,8%. Patients with vulnerable plaques were characterized by more spread atherosclerotic coronary involvement and a high calcium index.

Keywords: vulnerable plaques, SSS, SIS, calcium index, acute coronary syndrome, myocardial infarction, stenting, statins, computed tomography.

Relationships and Activities: none.

Bikbaeva G. R.* ORCID: 0000-0002-6725-7180, Kovalskaya A. N. ORCID: 0000-0003-4526-8003, Kuznetsova K. V. ORCID: 0000-0002-0211-2108, Duplyakova P. D. ORCID: 0000-0003-2773-1682, Tukhbatova A. A. ORCID: 0000-0002-1088-0641, Sukhinina E. M. ORCID: 0000-0001-6398-9598, Pavlova T. V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Savinova E. V. ORCID: 0009-0007-1015-3878.

*Corresponding author: guzelbikbaeva63@mail.ru

Received: 26/12-2024

Revision Received: 27/01-2025

Accepted: 13/04-2025

For citation: Bikbaeva G. R., Kovalskaya A. N., Kuznetsova K. V., Duplyakova P. D., Tukhbatova A. A., Sukhinina E. M., Pavlova T. V., Duplyakov D. V., Savinova E. V. Vulnerable plaques and lipid changes over statin therapy in patients with acute coronary syndrome. Initial data from the Combi-LLT ACS trial. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(5):4318. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4318. EDN LIOBQX

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КИ — кальциевый индекс, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, Combi-LLT ACS — Combined Lipid-Lowering Therapy Acute Coronary Syndrome, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9), SIS — segment-involvement score, SSS — segment-stenosis score.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Монотерапия статинами в максимальных дозах позволяет достигнуть целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (<1,4 ммоль/л) только у 33-42% пациентов.
- Наличие уязвимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях является предиктором развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Что добавляют результаты исследования?

- Только 17% пациентов, перенесших острый коронарный синдром, достигли целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (<1,4 ммоль/л) на фоне монотерапии статинами в максимальных дозах.
- Уязвимые атеросклеротические бляшки отмечены у 44,8% пациентов, перенесших острый коронарный синдром, и чаще встречались у лиц с более тяжелым поражением коронарного русла.

Key messages

What is already known about the subject?

- High-dose statin monotherapy makes it possible to achieve target values of low-density lipoprotein cholesterol (<1,4 mmol/l) only in 33-42% of patients.
- Coronary vulnerable plaques are a predictor of fatal cardiovascular events.

What might this study add?

- Only 17% of patients after acute coronary syndrome achieved target low-density lipoprotein cholesterol (<1,4 mmol/l) against the background of high-dose statin monotherapy.
- Vulnerable plaques were noted in 44,8% of patients after acute coronary syndrome and were more common in individuals with more severe coronary lesions.

Введение

Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС), характеризуются высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных медикаментозных и интервенционных методов лечения [1, 2]. Одним из базовых принципов вторичной профилактики ССО является назначение пациентам оптимальной медикаментозной терапии, включающей целый ряд

препаратов, в т.ч. и максимальные дозы статинов. Однако далеко не всегда монотерапия статином позволяет достичь целевых значений холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и стабилизации уязвимых атеросклеротических бляшек (АСБ) [3]. В таких случаях обоснованным представляется интенсификация гиполипидемической терапии (ГЛТ) посредством присоединения к статину еще одного препарата — эзетимиба или ингибитора пропротеинконвертазы субтилизин/

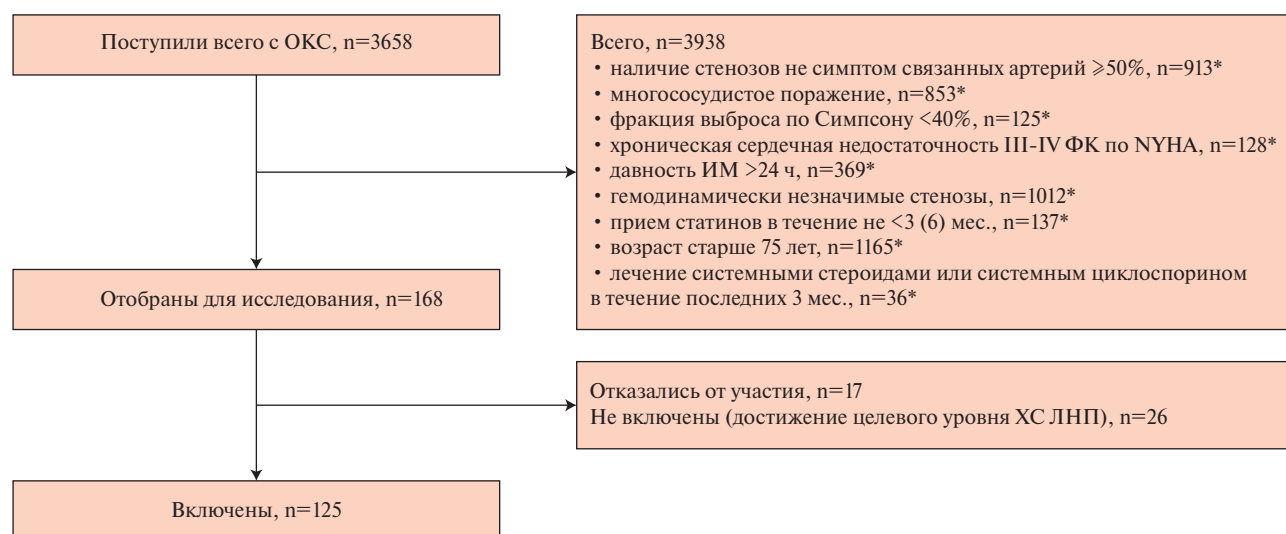


Рис. 1 Схема отбора пациентов для включения в исследование.

Примечание: * — пациенты могли иметь >1 критерия не включения, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин, NYHA — New York Heart Association.

кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) [4-6].

Однако к настоящему моменту не было проведено ни одного специально запланированного рандомизированного клинического исследования (РКИ) с прямым сравнением этих режимов комбинированной ГЛТ. Соответственно, нет доказательств преимуществ ни одной из этих комбинаций по влиянию на частоту развития ССО, параметры "уязвимости" АСБ и биомаркеры воспаления. Целесообразным представляется дальнейшее изучение режимов комбинированной ГЛТ с целью создания оптимальных протоколов ведения пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА). С учетом изложенного, нами было инициировано проведение проспективного РКИ Combi-LLT ACS (Combined Lipid-Lowering Therapy Acute Coronary Syndrome), которое изучает влияние высокодозовой комбинированной ГЛТ (статины + эзетимиб против статины + PCSK9) на характеристики "уязвимости" АСБ, оцененные с помощью мультимодальной визуализации (мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) КА), а также биомаркеров, у пациентов, перенесших ОКС [7].

В настоящей статье представлены результаты первого этапа исследования Combi-LLT ACS (визит 1 и визит 2), целью которого была оценка частоты выявления уязвимых АСБ у пациентов, перенесших ОКС и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), и не достигших целевых значений ХС ЛНП на фоне высокодозовой терапии статинами в течение месяца.

Цель — оценить частоту выявления уязвимых АСБ по результатам МСКТ у пациентов, перенесших ОКС и ЧКВ.

Материал и методы

В одноцентровое проспективное РКИ изначально было включено 168 пациентов, поступивших в ГБУЗ "СОККД им. В.П. Полякова" в экстренном порядке с клиникой ОКС. Критериями включения в исследование были: возраст 18-75 лет; острые формы ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда (ИМ)) по крайней мере с одним стенозом КА, требующим проведения ЧКВ; давность ИМ до 24 ч; 1-2 не-симптом-связанные артерии (диаметр просвета КА по данным коронарографии <50% и отсутствие необходимости в реваскуляризации в течение следующих 6 мес.); отсутствие приема статинов в течение не <3 мес. до ОКС; уровень ХС ЛНП выше целевых значений на визите 1 (в момент госпитализации); недостижение целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л на визите 2 (30±2 сут.); подписанное информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол № 253 от 14.09.2022г).

Всем пациентам было выполнено ЧКВ. В период госпитализации пациенты получали стандартную терапию ОКС согласно актуальным клиническим рекомендациям [4, 5], при этом статины исходно были назначены в максимальной дозе (аторвастатин 80 мг/сут. или розувастатин 40 мг/сут.).

Визит 2 был проведен через месяц после индексного ЧКВ. В рамках данного визита всем пациентам было выполнено лабораторное исследование клинического анализа крови (нейтрофилы, моноциты, тромбоциты), липидного профиля (уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы).

Полный дизайн исследования Combi-LLT ACS был опубликован ранее [7]. Схема отбора пациентов для включения в первый этап исследования представлена на рисунке 1. Оценка динамики маркеров воспаления, матриксного ремоделирования и фиброза будет представлена в других публикациях.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов

Показатель	Нет уязвимых АСБ (n=69)	Есть уязвимые АСБ (n=56)	p
Мужчины, n (%)	46 (66,7)	39 (69,6)	>0,999
Возраст, лет, Ме (Q25-Q75)	59 (51-66)	60 (51-63)	0,975
Тип ОКС			
Нестабильная стенокардия, n (%)	17 (24,6)	12 (21,4)	0,303
ИМ без подъема ST, n (%)	19 (27,5)	26 (46,4)	
ИМ с подъемом ST, n (%)	33 (47,8)	18 (32,1)	
Количество стентов, n (%):			0,256
1	51 (73,9)	46 (82,1)	
2	17 (24,6)	10 (17,9)	
3	1 (1,4)	0 (0)	
Длина стентов, мм, Ме (Q25-Q75)	26 (18-35)	22 (18-28)	0,050
Курение, n (%)	32 (46,4)	25 (44,6)	0,859
Гипертоническая болезнь, n (%)	66 (95,7)	55 (98,2)	0,628
ФВ по Симпсону, Ме (Q25-Q75)	61 (55-67)	61 (56-68)	0,424
ХБП, n (%)			
Отсутствие ХБП	2 (2,9)	0 (0)	0,346
1 ст.	14 (20,3)	8 (14,3)	
2 ст.	42 (60,9)	39 (69,6)	
3 ст.	10 (14,5)	7 (12,5)	
4 ст.	1 (1,4)	2 (3,6)	
ОНМК, n (%)	4 (5,8)	4 (7,1)	>0,999
ФП, n (%)	6 (8,7)	2 (3,6)	0,295
СД, n (%)	7 (10,1)	7 (12,5%)	0,684
НТГ, n (%)	7 (10,1)	3 (5,4)	
Ожирение, n (%):			
Нет	47 (68,1%)	37 (66,1)	0,546
1 ст.	18 (26,1%)	10 (17,9%)	
2 ст.	3 (4,3)	7 (12,5)	
3 ст.	1 (1,4)	2 (3,6)	
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q25-Q25)	28,2 (25,7-30,7)	27,4 (24,8-31,3)	0,683

Примечание: указаны абсолютные и относительные частоты для категориальных данных; медианы с интерквартильным размахом (Ме (Q25-Q75)) для количественных данных. АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Целевого значения уровня ХС ЛНП ($\leq 1,4$ ммоль/л) в течение первого месяца терапии статинами в высоких дозах смогли достичь только 26 (17%) пациентов. Эти пациенты получили рекомендацию продолжать оптимальную медикаментозную терапию в прежнем режиме и были исключены из дальнейшего анализа. Кроме этого, за госпитальный период еще 17 больных отозвали информированное согласие. Оставшимся 125 пациентам (мужчин 68%, медиана возраста 59 (51-66) лет), показавшим высокую комплаентность к статинотерапии в максимальных дозах, но не достигшим целевых значений ХС ЛНП, выполнялась МСКТ КА. По результатам МСКТ пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия уязвимых АСБ в КА (группа 1 — без уязвимых АСБ и группа 2 — с уязвимыми АСБ).

Распространенность и выраженность атеросклеротического поражения оценивали с помощью шкал SIS (segment involvement score) и SSS (segment stenosis score) [8]. Согласно классификации Американской кардиологи-

ческой ассоциации 1975г [9], КА разделяются на 16 сегментов. Шкала SIS присваивает по 1 баллу за каждый коронарный сегмент при любой степени сужения просвета сосуда. Таким образом, минимальное значение составляет 0, а максимальное — 16 баллов. Шкала SSS оценивает выраженность стенотического поражения в каждом из 16 сегментов КА, где отсутствие поражения соответствует 0 баллов, стеноз $<50\%$ — 1 баллу, стеноз 50-69% — 2 баллам и стеноз $\geq 70\%$ — 3 баллам.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с помощью Past (v. 4.17; Hammer O, et al., 2001), GraphPad Prism10 (GraphPad Software, Inc.).

Для описания непрерывных переменных использовали медиану (Ме) и интерквартильный размах (Q25-Q75); для описания качественных переменных — абсолютные и относительные частоты с 95% доверительным интервалом (ДИ), рассчитанным методом Уилсона-Брауна. Для анализа различий между показателями до ЧКВ и через месяц после ЧКВ использовали парный критерий

Таблица 2

Медикаментозная терапия

Показатель, n (%)	Нет уязвимых АСБ (n=69)	Есть уязвимые АСБ (n=56)	p
Аторвастатин	65 (94,2)	53 (94,6)	>0,999
Розувастатин	4 (5,8)	3 (5,4)	
ИАПФ/сартаны	65 (94,2)	56 (100)	0,127
β-блокаторы	68 (98,6)	56 (100)	>0,999
Клопидогрел	21 (30,4)	16 (28,6)	0,846
Тикагрелор	48 (69,6)	40 (71,4)	
Антикоагулянт	5 (7,2)	4 (7,1)	>0,999
Аспирин	66 (95,7)	54 (96,4)	>0,999
Торасемид	7 (10,1)	4 (7,1)	0,752
Спиринолактон	10 (14,5)	5 (8,9)	0,414

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 3

Параметры МСКТ

Показатель	Нет уязвимых АСБ (n=69)	Есть уязвимые АСБ (n=56)	p
Количество и размер АСБ в КА			
Поражение ПКА, n (%)	8 (11,6)	30 (53,6)	<0,001
Стеноз ПКА %, Me (Q25-Q75)	30 (20-30)	30 (21-40)	0,150
Поражение ЛКА, n (%)	4 (5,8)	19 (33,9)	<0,001
Стеноз ЛКА %, Me (Q25-Q75)	13 (8-21)	20 (15-25)	0,098
Поражение ПНА, n (%)	11 (15,9)	43 (76,8)	<0,001
Стеноз ПНА %, Me (Q25-Q75)	30 (25-35)	30 (20-30)	0,213
Поражение ОА, n (%)	13 (18,8)	27 (48,2)	<0,001
Стеноз ОА %, Me (Q25-Q75)	20 (20-30)	20 (15-30)	0,714
КИ, Me (Q25-Q75)	35 (1-138)	111 (29-247)	0,003
Кальцинация клапанов, n (%)			
— нет кальцинации	61 (88,4)	49 (87,5)	0,686
— кальцинация МК	3 (4,3)	0 (0)	
— кальцинация АК	5 (7,2)	6 (10,7)	
— кальцинация обоих клапанов	0 (0)	1 (1,8)	
SSS, Me (Q25-Q75)	0 (0-1)	3 (1-4)	<0,001
SIS, Me (Q25-Q75)	0 (0-1)	3 (1-4)	<0,001

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, АК — аортальный клапан, КА — коронарная артерия, КИ — кальциевый индекс, ЛКА — левая КА, МК — митральный клапан, ОА — левая огибающая артерия, ПКА — правая КА, ПНА — левая передняя нисходящая артерия, SIS — segment- involvement score, SSS — segment-stenosis score.

Уилкоксона (W). Для оценки статистической значимости использовали технику Монте-Карло (n=99999). Результаты считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Согласно данным МСКТ, уязвимые АСБ отсутствовали у 69 (55,2%) пациентов, которые вошли в группу 1 (мужчин 66,7%, медиана возраста 59 (51-66) лет). Группу 2 составили 56 (44,8%) пациентов, у которых были выявлены уязвимые АСБ (мужчин 69,6%, медиана возраста 60 (51-63) лет).

Группы статистически значимо не различались по полу, возрасту, типу ОКС, послужившего причиной индексной госпитализации, частоте факторов риска развития ССО и сопутствующих заболеваний (таблица 1).

Группы также не различались между собой по характеру медикаментозной терапии (таблица 2).

Особенности поражения КА по результатам МСКТ представлены в таблице 3. Пациенты сравниваемых групп оказались сопоставимы по степени стеноза АСБ в КА, но статистически значимо различались по общему их количеству — в группе с уязвимыми АСБ их число АСБ было значимо выше, что свидетельствует о более распространенном поражении коронарного русла у пациентов данной группы.

Кроме того, в группе пациентов с уязвимыми АСБ индекс коронарного кальция (КИ — кальциевый индекс) также был статистически значимо выше: 111 (29-247) vs 35 (1-138) (p=0,003). Кроме того, пациенты с уязвимыми АСБ имели более выраженное поражение коронарного русла по шкалам SSS

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей

Показатель	Нет уязвимых АСБ (n=69)				Есть уязвимые АСБ (n=56)			
	До ЧКВ V1	Через 1 мес. после ЧКВ V2	Δ; %	p	До ЧКВ V1	Через 1 мес. после ЧКВ V2	Δ; %	p
Общий ХС, ммоль/л, Me (Q25-Q75)	5,81 (5,02-6,67)	3,59 (3,14-4,55)	2,22; 38,2	<0,001	5,56 (4,49-6,63)	3,92 (3,25-4,50)	1,64; 29,49	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л, Me (Q25-Q75)	3,86 (3,08-4,46)	2,09 (1,80-2,65)	1,77; 45,85	<0,001	3,71 (2,90-4,76)	2,28 (1,95-2,71)	1,43; 38,54	<0,001
Триглицериды, ммоль/л, Me (Q25-Q75)	1,31 (0,84-2,09)	1,27 (0,97-1,68)	0,04; 3,05	0,392	1,19 (0,82-2,06)	1,23 (0,93-1,92)	-0,04; -3,36	0,392
ХС ЛВП, ммоль/л, Me (Q25-Q75)	1,27 (1,05-1,53)	1,15 (0,99-1,34)	0,12; 9,44	<0,001	1,25 (1,01-1,55)	1,11 (0,96-1,34)	0,14; 11,2	<0,001
АЛТ, мг/л, Me (Q25-Q75)	24,2 (18,2-35,9)	27,2 (19,3-39,4)	-3; -12,39	0,544	28,3 (15,7-40,9)	26,2 (20,1-42,1)	2,1; 7,42	0,484
АСТ, мг/л, Me (Q25-Q75)	30,3 (22,2-56,8)	24,2 (19,7-29,3)	6,1; 20,13	<0,001	31,9 (20,7-49,8)	22,3 (18,7-28,8)	9,6; 30,09	<0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л, Me (Q25-Q75)	6,19 (4,77-7,45)	5,04 (4,18-5,76)	1,15; 18,57	<0,001	5,91 (4,99-7,75)	5,14 (4,41-5,99)	0,77; 13,02	<0,001
Моноциты, $\times 10^9$ /л, Me (Q25-Q75)	0,58 (0,45-0,80)	0,53 (0,42-0,66)	0,05; 8,62	0,003	0,62 (0,46-0,77)	0,55 (0,44-0,67)	0,07; 11,29	0,432
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л, Me (Q25-Q75)	257 (217-330)	247 (199-289)	10; 3,89	<0,001	242 (206-282)	232 (198-279)	10; 4,13	0,462

Примечание: медиана с интерквартильным размахом (Me (Q25-Q75)) для количественных данных. АСБ — атеросклеротическая бляшка, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

и SIS — 3 (1-4) vs 0 (0-1), по обоим шкалам получены одинаковые результаты.

По степени кальцификации клапанов сердца сравниваемые группы не различались.

Показатели клинического и биохимического анализов крови, показавшие за первый месяц наблюдения значимую динамику, представлены в таблице 4.

Таким образом, на фоне приема максимальных доз статинов в течение первого месяца лечения статистически значимо снизились уровни общего ХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП, при этом уровень триглицеридов практически не изменился. Эта динамика отмечена как в целом в изученной когорте, так и в каждой из групп. Значимой динамики показателей аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы отмечено не было, что подтверждает безопасность терапии статинами в максимальных дозах.

В клиническом анализе крови обращает на себя внимание статистически значимое снижение числа нейтрофилов (как во всей когорте, так и в каждой из выделенных групп), а также моноцитов и тромбоцитов (в когорте пациентов в целом и в группе больных без уязвимых АСБ).

Обсуждение

Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с ОКС [4-6] указывают на не-

обходимость достижения у этих больных целевых показателей ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л и присваивают этой рекомендации максимальный класс и уровень доказательств (Европейское общество кардиологов, ЕОК) IA; УУР (уровень убедительности рекомендаций A; УДД (уровень достоверности доказательств 1). Поддержание значений ХС ЛНП в целевом диапазоне является залогом эффективности вторичной профилактики ССО [10]. Однако в реальной клинической практике добиться указанных значений ХС ЛНП удастся далеко не всегда. Например, ретроспективное когортное исследование, включавшее 89267 пациентов, показало, что 58,1% больных, получавших статины с целью вторичной профилактики, целевого уровня ХС ЛНП не достигли [11]. В исследовании DA-VINCI (Deep Atmosphere Venus Investigation of Noble gases, Chemistry, and Imaging) (n=5888) было продемонстрировано, что частота достижения уровня ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л в клинической практике не превышает 54%, а уровня 1,4 ммоль/л — 33% [12]. В российском исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) целевого уровня ХС ЛНП достигли только 7,7% лиц с очень высоким риском [13]. Согласно результатам настоящего исследования, на фоне приема максимальных доз статинов целевых значений ХС ЛНП достигли лишь 17%

пациентов очень высокого риска. Такая ситуация требует интенсификации ГЛТ и добавления к базовому лечению статином препарата с другим механизмом действия, что позволяет достичь целевых значений ХС ЛНП у большего числа пациентов.

Еще одним предиктором возникновения фатальных ССО является наличие в КА уязвимых АСБ. Так, еще на рубеже XX и XXI веков в ходе аутопсии было установлено, что до 70% случаев острого тромбоза КА возникли на фоне уязвимых АСБ с признаками воспаления [14], а внезапная сердечная смерть развилась вследствие разрыва АСБ с последующим ее тромбозом у 73% пациентов [15]. Отличительными чертами уязвимых АСБ являются тонкая фиброзная капсула (<65 мкм), признаки активного воспаления, крупное липидное ядро (>40% объема АСБ), участки микрокальциноза и кровоизлияния в ядро [16].

Критериями нестабильности АСБ по данным МСКТ КА являются [17]:

- увеличение объема АСБ, приводящее к относительному расширению диаметра КА — "положительное ремоделирование", о котором говорят при превышении диаметра сосуда в месте АСБ более чем на 10% по сравнению с референтным сегментом;
- наличие в АСБ участка низкой плотности (<30 HU);
- точечные кальцинаты в составе АСБ — неравномерные включения мелких кальциевых депозитов протяженностью <3 мм, занимающих только одну сторону бляшки на изображениях, выполненных в поперечном сечении КА;
- феномен "кругового свечения" — кольцевидное усиление рентгеновской плотности по периферии АСБ, не >130 HU;
- неровный контур АСБ или наличие разрыва.

Согласно данным, полученным в настоящем исследовании, 44,8% пациентов через месяц после перенесенного ОКС имели уязвимые АСБ, несмотря на ГЛТ максимальными дозами статинов. Кроме того, результаты МСКТ показали, что в группе пациентов с уязвимыми АСБ статистически значимо чаще встречалось многососудистое поражение, что совпадает с данными других авторов [18]. Кроме того, эти результаты были подтверждены и значениями шкал SIS и SSS, которые также установили наличие значимых отличий между сравниваемыми группами по распространенности атеросклеротического процесса и его выраженности — в группе пациентов с уязвимыми АСБ эти показатели были достоверно значимо выше. Эта находка представляет особую значимость, т.к. исследования последних лет свидетельствуют, что шкалы SIS и SSS являются надежными предикторами развития больших ССО [18–20]. Предиктивная способность шкал SIS и SSS в отношении прогноза пациентов, перенесших ОКС и имеющих уязвимые АСБ

в КА, будет оценена по итогам полного завершения проспективной части нашего исследования.

Кальцификация КА является маркером коронарного атеросклероза, коррелирует с клинически значимой ишемической болезнью сердца и позволяет прогнозировать будущие сердечно-сосудистые эпизоды [20–22]. Прогностическая ценность КИ была убедительно доказана в нескольких крупных исследованиях [23–25], которые установили, что этот показатель достоверно предсказывает ССО среди населения в целом, среди лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. При этом оказалось, что КИ позволяет более надежно прогнозировать риск, чем толщина комплекса интимомедии сонных артерий, уровень С-реактивного белка, определенного высокочувствительным способом, лодыжечно-плечевой индекс и семейный анамнез. В настоящей работе значение КИ было статистически значимо выше в группе пациентов с уязвимыми АСБ.

Таким образом, многососудистое атеросклеротическое поражение, вовлечение большего числа сегментов КА, высокое значение КИ (по данным МСКТ) статистически значимо чаще встречались у пациентов с уязвимыми АСБ. Взаимосвязь этих параметров с риском развития ССО будет изучена на втором этапе РКИ Combi-LLT ACS.

Одним из ключевых факторов возникновения и прогрессирования атеросклероза является хроническое воспаление [26]. На момент поступления в стационар в группе пациентов с ОКС, включенных в настоящее исследование, абсолютное число нейтрофилов и моноцитов было статистически значимо выше, чем через месяц после ОКС, что отражает активность воспаления на фоне острого сердечно-сосудистого события и закономерное снижение его выраженности на фоне оптимальной медикаментозной терапии. В настоящее время активно изучаются механизмы участия нейтрофилов и моноцитов в развитии атеросклероза, предполагается стимулирующее влияние дислипидемии на клетки-предшественники моноцитов в костном мозге, что проявляется повышением количества моноцитов в циркулирующей крови. Показано, что при атеросклерозе адгезия моноцитов к эндотелию в 1,5 раза выше по сравнению со здоровыми лицами [27]; активность инфильтрации моноцитов в АСБ взаимосвязана с их количеством в крови, а увеличение числа моноцитов можно рассматривать как самостоятельный фактор риска атеросклероза [28]. Однако в настоящем исследовании значимых различий по уровням нейтрофилов и моноцитов между сравниваемыми группами установлено не было, что, вероятно, отражает универсальный механизм участия этих клеток в развитии ССО.

В исследовании между визитами 1 и 2 выявлено значимое снижение числа тромбоцитов в группе пациентов без уязвимых АСБ, в то время как

в группе больных с уязвимыми АСБ выраженных изменений не обнаружено.

Ограничения исследования. РКИ Combi-LLT ACS является одноцентровым исследованием. Согласно его дизайну, выборка пациентов включала только лиц, не достигших целевого уровня 1,4 ммоль/л ХС ЛНП.

Заключение

Первые результаты исследования Combi-LLT ACS показали, что через месяц терапии статином в максимальной дозе целевого уровня ХС ЛНП

($\leq 1,4$ ммоль/л) достигли только 26 (17%) пациентов, перенесших ОКС. Частота выявления уязвимых АСБ у пациентов, перенесших ОКС и ЧКВ и не достигших целевых значений ХС ЛНП на фоне высокодозовой терапии статинами, составила 44,8%. Пациенты с уязвимыми АСБ характеризовались более распространенным атеросклеротическим поражением КА и высоким КИ.

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

Литература/References

1. Usova EI, Malishevsky LM, Alieva AS, et al. Analysis of predictors of the risk of developing repeated acute cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(6):5881. (In Russ.) Усова Е. И., Малишевский Л. М., Алиева А. С. и др. Анализ предикторов риска развития повторных острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. Российский кардиологический журнал. 2024;29(6):5881. doi:10.15829/1560-4071-2024-5881.
2. Novikova IA, Nekrutenko LA, Lebedeva TM, et al. Patient after myocardial infarction: risk factors for new cardiovascular events. Health Risk Analysis. 2019;1:135-43. (In Russ.) Новикова И. А., Некрутенко Л. А., Лебедева Т. М. и др. Пациент после инфаркта миокарда: факторы риска новых сердечно-сосудистых катастроф. Анализ риска здоровью. 2019;1:135-43. doi:10.21668/health.risk/2019.1.15.
3. Susekov AV. Modern algorithms for statin therapy. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5594. (In Russ.) Сусеков А. В. Современные алгоритмы терапии статинами. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5594. doi:10.15829/1560-4071-2023-5594.
4. Russian Society of Cardiology. Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
5. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateyshchikov DA, et al. Acute coronary syndrome without ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затеишчиков Д. А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
6. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. EurHeart J. 2023;44:3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
7. Kovalskaya AN, Bikbaeva GR, Duplyakov DV. Effect of combined lipid-lowering therapy on the vulnerability of atherosclerotic plaque in patients with acute coronary syndrome (Combi-LLT ACS): protocol of a randomized study. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(4S):5282. (In Russ.) Ковальская А. Н., Бикбаева Г. Р., Дупляков Д. В. Влияние комбинированной гиполипидемической терапии на уязвимость атеросклеротической бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом (Combi-LLTACS): протокол рандомизированного исследования. Российский кардиологический журнал. 2022;27(4S):5282. doi:10.15829/1560-4071-2022-5282.
8. Lin F, Shaw LJ, Berman DS, et al. Multidetector computed tomography coronary artery plaque predictors of stress-induced myocardial ischemia by SPECT. Atherosclerosis. 2008;197(2):700-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.002.
9. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. Circulation. 1975;51(4S):5-40. doi:10.1161/01.cir.51.4.5.
10. Blokhina AV, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Lipid Clinic is an Efficacious Model of Preventive Medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(1):4-10. (In Russ.) Блохина А. В., Ершова А. И., Мешков А. Н. и др. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(1):4-10. doi:10.20996/1819-6446-2021-01-02.
11. Schleyer T, Hui S, Wang J, et al. Quantifying Unmet Need in Statin-Treated Hyperlipidemia Patients and the Potential Benefit of Further LDL-C Reduction Through an EHR-Based Retrospective Cohort Study. Manag Care Spec Pharm. 2019;25(5):544-54. doi:10.18553/jmcp.2019.25.5.544.
12. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(11):1279-89. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
13. Shalnova SA. Awareness and features of statin therapy in individuals with different cardiovascular risk: The ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(4):29-37. (In Russ.) Шальнова С. А. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: Исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29-37. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
14. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000;20:1262-75. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000;20:1262-75. doi:10.1161/01.atv.20.5.1262.
15. Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, et al. Sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: from mechanisms to clinical practice. Cardiologia. 2017;57(12):73-81. (In Russ.) Голухова Е. З., Громова О. И., Булаева Н. И. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью серд-

- ца: от механизмов к клинической практике. Кардиология. 2017;57(12):73-81. doi:10.18087/cardio.2017.12.10069.
16. Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. Cardiovasc Pathol. 2010;19(1):6-11. doi:10.1016/j.carpath.2008.08.004.
17. Bikbaeva GR, Kovalskaya AN, Kuznetsova KV, et al. The role of imaging methods in assessing vulnerable plaques and the effectiveness of lipid-lowering therapy. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(8):5984. (In Russ.) Бикбаева Г.Р., Ковальская А.Н., Кузнецова К.В. и др. Роль визуализирующих методов в оценке уязвимых бляшек и эффективности гиполипидемической терапии. Российский кардиологический журнал. 2024;29(8):5984. doi:10.15829/1560-4071-2024-5984.
18. Merkulova IN, Semenova AA, Barysheva NA, et al. The Prognostic Significance of the Characteristics of Atherosclerotic Plaques Left after Percutaneous Coronary Intervention in the Development of Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome According to Computed Tomographic Angiography of the Coronary Arteries. Kardiologiya. 2025;65(1):11-9. (In Russ.) Меркулова И.Н., Семенова А.А., Барышева Н.А. и др. Прогностическая значимость характеристик атеросклеротических бляшек, оставшихся после чрескожного коронарного вмешательства, в развитии сердечно-сосудистых событий у больных с острым коронарным синдромом по данным компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий. Кардиология. 2025;65(1):11-9. doi:10.18087/cardio. 2025.1.n2693.
19. Serrano CV Jr, de Mattos FR, Pitta FG, et al. Association between Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios and Coronary Artery Calcification Score among Asymptomatic Patients: Data from a Cross-Sectional Study. Mediators Inflamm. 2019;2019:6513847. doi:10.1155/2019/6513847.
20. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, et al. Coronary Artery Microcalcification: Imaging and Clinical Implications. Diagnostics (Basel). 2019;9(4):125. doi:10.3390/diagnostics9040125.
21. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med. 2008;358(13):1336-45. doi:10.1056/NEJMoa072100.
22. Shemesh J. Coronary artery calcification in clinical practice: what we have learned and why should it routinely be reported on chest CT? Ann Transl Med. 2016;4(8):159. doi:10.21037/atm.2016.04.08.
23. Greenland P, Blaha MJ, Budoff M J, et al. Coronary calcium score and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2018;72(4):434-47. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.027.
24. Clerc OF, Kaufmann BP, Possner M, et al. Long-term prognostic performance of low-dose coronary computed tomography angiography with prospective electrocardiogram triggering. Eur Radiol. 2017;27(11):4650-60. doi:10.1007/s00330-017-4849-1.
25. Szilveszter B, Vattay B, Bossoussou M, et al. CAD-RADS may underestimate coronary plaque progression as detected by serial CT angiography Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022;23(11):1530-9. doi:10.1093/ehjci/jeab215.
26. Tsibulkin NA, Tukhvatullina GV, Tsibulkina VN, et al. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis pathogenesis. Practical medicine. 2016;4(96):165-9. (In Russ.) Цибулькин Н.А., Тухватуллина Г.В., Цибулькина В.Н. и др. Воспалительные механизмы в патогенезе атеросклероза. Практическая медицина. 2016;4(96):165-9. EDN WKBHFJ.
27. Novikova OA, Laktionov PP, Karpenko AA. The roles of mechanotransduction, vascular wall cells, and blood cells in atheroma induction. Vascular. 2019;27(1):98-109. doi:10.1177/1708538118796063.
28. Borisova LV, Pushkin AS, Kim SV, et al. The role of hematological index in prognosis of outcomes in patients with acute coronary syndrome. Laboratory Service. 2018;7(2):49-55. (In Russ.) Борисова Л.В., Пушкин А.С., Ким С.В. и др. Роль гематологических индексов в прогнозировании исходов у больных с острым коронарным синдромом. Лабораторная служба. 2018;7(2):49-55. doi:10.17116/labs20187249-55.