

Индекс перикоронарного жира и его взаимосвязь с маркерами воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимой атеросклеротической бляшкой

Ковальская А. Н.¹, Бикбаева Г. Р.², Дупляков Д. В.^{1,2}, Сидоров Е. А.¹, Соловов Д. В.¹

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

Цель. Изучить взаимосвязь между индексом перикоронарного жира (fat attenuation index, FAI), маркерами воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса, а также наличием критериев уязвимости атеросклеротических бляшек (АСБ) по данным мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. Исследование, выполнявшееся в рамках проспективного одноцентрового клинического исследования Combi-LLT (NCT05624658), включало 72 пациента в возрасте 57 (50;67) лет, из них 68,1% мужчин, поступивших с клиникой ОКС. Всем выполняли чрескожное коронарное вмешательство инфаркт-связанной артерии. У всех пациентов присутствовали АСБ, стенозирующие просвет <50%. Спустя 1 мес. проводилась МСКТ для обнаружения уязвимых АСБ и оценки FAI, а также анализировали липидный профиль, уровни биомаркеров воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса: NLR (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), PLR (отношение тромбоцитов к лимфоцитам), МоП/ХС ЛВП (отношение моноцитов к холестерину (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП)), MMP-9 (матриксная металлопротеиназа 9 типа), TIMP-1 (тканевый ингибитор металлопротеиназы первого типа), Gal-3 (галектин-3), NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатинозой). Длительность наблюдения составила 12 мес.

Результаты. Инфаркт миокарда (ИМ) был диагностирован у 56 (78%) пациентов, из них ИМ с подъемом ST у 33 (46%), а ИМ без подъема ST у 23 (32%) соответственно, остальные пациенты имели нестабильную стенокардию. Критерии уязвимости АСБ по МСКТ были выявлены у 42 (58%) пациентов. FAI в передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) при наличии в ней АСБ с участком низкой плотности оказался выше (медиана -76 и -98 HU, соответственно, $p=0,038$). При наличии точечных кальцинатов, FAI в ПМЖВ также оказался выше (медиана -67 и -90 HU, соответственно, $p=0,045$). Порог для FAI в диагностике уязвимых АСБ по критерию точечных кальцинатов составил -73,5 HU, площадь под кривой (AUC)=0,80 (95% доверительный интервал: 0,587-1,0, $p=0,05$), чувствительность 75%, специфичность 80%. Пороговый уровень FAI для участка низкой плотности составил -92 HU, AUC=0,73 (95% доверительный интервал: 0,537-0,916, $p=0,038$). Чувствительность и специфичность составили 79 и 60%, соответственно. Спустя 12 мес. наблюдалось снижение FAI в ПМЖВ с -77 (-85;-72) HU до -84 (-98;-71) HU ($p=0,014$). Однако у пациентов с ИМ с подъемом ST он оставался выше в сравнении с па-

циентами с нестабильной стенокардией ($p=0,002$). У пациентов с достигнутым целевым уровнем ХС липопротеинов низкой плотности статистически значимо снижался FAI в правой коронарной артерии: -70 (-82;-62) HU vs -78 (-90;-60) HU ($p=0,022$). Вышеперечисленные биомаркеры были выше среди лиц с $FAI \geq -70,1$ HU в сравнении с $FAI < -70,1$ HU: NLR 2,3 (2,1;3,2) и 1,9 (1,5;2,3) соответственно ($p=0,015$); PLR — 133 (98;185,4) и 106,4 (83,3;128,9) ($p=0,026$), MMP-9 — 36 (25,87;44,2) и 25,9 (17,84;34,85) ($p=0,026$), Gal-3 — 5,65 (3,03;6,87) и 3,05 (2,03;8,68) ($p=0,035$).

Заключение. FAI у пациентов, перенесших ОКС, имеет статистически значимую взаимосвязь с наличием уязвимых АСБ в не-инфаркт-связанной артерии, показателями липидного профиля, а также маркерами воспаления и матриксного ремоделирования. Полученные данные могут быть полезными в стратификации сердечно-сосудистых рисков и определении новых целевых профилактических стратегий.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, мультиспиральная компьютерная томография, уязвимые атеросклеротические бляшки, индекс перикоронарного жира, биомаркеры воспаления и матриксного ремоделирования, матриксная металлопротеиназа-9, галектин-3, тканевый ингибитор металлопротеиназы первого типа, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, отношение тромбоцитов к лимфоцитам, отношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/02-2025

Рецензия получена 13/03-2025

Принята к публикации 04/04-2025



Для цитирования: Ковальская А. Н., Бикбаева Г. Р., Дупляков Д. В., Сидоров Е. А., Соловов Д. В. Индекс перикоронарного жира и его взаимосвязь с маркерами воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимой атеросклеротической бляшкой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(4):4369. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4369. EDN HUCOKO

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kovalskaya.an@gmail.com

[Ковальская А. Н.* — врач-кардиолог, ассистент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0003-4526-8003, Бикбаева Г. Р. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6725-7180, 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, Сидоров Е. А. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0002-2850-8768, Соловов Д. В. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0002-4898-2897.]

Pericoronary fat attenuation index and its relationship with markers of inflammation and extracellular matrix remodeling in patients with acute coronary syndrome and vulnerable plaque

Kovalskaya A. N.¹, Bikbaeva G. R.², Duplyakov D. V.^{1,2}, Sidorov E. A.¹, Solovov D. V.¹¹Samara State Medical University. Samara; ²Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Samara, Russia

Aim. To study the relationship between the pericoronary fat attenuation index (FAI), markers of inflammation and extracellular matrix remodeling, and vulnerable plaque criteria according to computed tomography coronary angiography (CTCA) in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. This study, carried out within the prospective single-center clinical trial Combi-LLT (NCT05624658), included 72 patients aged 57 (50;67) years. Of these, 68,1% were men, admitted with the clinical performance of ACS. All underwent percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery. All patients had plaques with <50% stenosis. After 1 month, we performed CTCA to detect vulnerable plaques, as well as assess FAI, lipid profile, levels of inflammation biomarkers, and extracellular matrix remodeling as follows: neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-high-density lipoprotein ratio (MHR), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), galectin-3 (Gal-3), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). The follow-up period was 12 months.

Results. Myocardial infarction (MI) was diagnosed in 56 patients (78%), including ST-elevation MI in 33 (46%) and non-ST-elevation MI in 23 (32%), while the remaining patients had unstable angina. Vulnerable plaque criteria according to CTCA were identified in 42 patients (58%). FAI in the left anterior descending (LAD) artery with plaques with a low-density area was higher (median -76 and -98 HU, respectively, $p=0,038$). In the presence of punctate calcifications, FAI in the LAD was also higher (median -67 and -90 HU, respectively, $p=0,045$). The threshold level of FAI for the vulnerable plaque using the punctate calcification criterion was -73,5 HU (area under the curve (AUC) =0,80 (95% confidence interval: 0,587-1,0, $p=0,05$), sensitivity 75%, specificity 80%). The threshold level of FAI for the low-density area was -92 HU (AUC =0,73 (95% confidence interval: 0,537-0,916, $p=0,038$)). Sensitivity and specificity were 79 and 60%, respectively. After 12 months, there was a decrease in FAI in the LAD from -77 (-85;-72) HU to -84 (-98;-71) HU ($p=0,014$). However, in patients with ST-elevation MI it remained higher compared to patients with unstable angina ($p=0,002$). In patients with achieved target low-density lipoprotein cholesterol level, FAI in the right coronary artery significantly decreased as follows: -70 (-82;-62) HU vs

-78 (-90;-60) HU ($p=0,022$). The above-mentioned biomarkers were higher among individuals with FAI $\geq -70,1$ HU compared to FAI $< -70,1$ HU as follows: NLR — 2,3 (2,1;3,2) and 1,9 (1,5;2,3), respectively ($p=0,015$); PLR — 133 (98;185,4) and 106,4 (83,3;128,9) ($p=0,026$), MMP-9 — 36 (25,87;44,2) and 25,9 (17,84;34,85) ($p=0,026$), Gal-3 — 5,65 (3,03;6,87) and 3,05 (2,03;8,68) ($p=0,035$).

Conclusion. FAI in patients after ACS has a significant relationship with vulnerable plaques in the non-infarct-related artery, lipid profile parameters, as well as inflammation and matrix remodeling markers. The obtained data may be useful in stratifying cardiovascular risks and identifying new targeted preventive strategies.

Keywords: acute coronary syndrome, multislice computed tomography, vulnerable plaques, pericoronary fat attenuation index, inflammation and matrix remodeling biomarkers, matrix metalloproteinase-9, galectin-3, tissue inhibitor of metalloproteinase 1, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-high-density lipoprotein ratio.

Relationships and Activities: none.

Kovalskaya A. N.* ORCID: 0000-0003-4526-8003, Bikbaeva G. R. ORCID: 0000-0002-6725-7180, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Sidorov E. A. ORCID: 0000-0002-2850-8768, Solovov D. V. ORCID: 0000-0002-4898-2897.

*Corresponding author: kovalskaya.an@gmail.com

Received: 20/02-2025

Revision Received: 13/03-2025

Accepted: 04/04-2025

For citation: Kovalskaya A. N., Bikbaeva G. R., Duplyakov D. V., Sidorov E. A., Solovov D. V. Pericoronary fat attenuation index and its relationship with markers of inflammation and extracellular matrix remodeling in patients with acute coronary syndrome and vulnerable plaque. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4369. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4369. EDN HUCOKO

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбнСТ — ИМ без подъема сегмента ST, ИМнСТ — ИМ с подъемом сегмента ST, КА — коронарная(ые) артерия(и), КТ — компьютерная томография, Ме — медиана, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НС — нестабильная стенокардия, ОА — огибающая артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ПР — положительное ремоделирование, СД — сахарный диабет, ТК — точечные кальциаты, УНП — участок низкой плотности, ХС — холестерин, AUC — Area Under Curve (площадь под ROC-кривой), FAI — fat attenuation index (индекс перикоронарного жира), Gal-3 — галектин-3, HU — единица Хаунсфилда, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной, NLR — neutrophil to lymphocyte ratio (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), PLR — platelet to lymphocyte ratio (отношение тромбоцитов к лимфоцитам), TIMP-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназ первого типа.

Введение

Хроническое воспаление, с одной стороны, сопровождает развитие атеросклеротического поражения в коронарных артериях (КА), а с другой, облегчает разрыв сформированной атеросклеротической бляшки (АСБ), приводя к острому коронарному синдрому (ОКС). Эпикардальная и периваскулярная жировая ткань, а также секретируемые ими цитокины оценивались в ряде исследований как потенциальные факторы, способствующие развитию патологических процессов в КА [1, 2].

Адипоцитокينات усиливают локальное сосудистое воспаление, осуществляя дифференциацию

мелких преадипоцитов в крупные, с богатыми внутриклеточными липидными каплями. Цитокины, высвобождаемые из АСБ, диффундируют в периваскулярную жировую ткань, подавляя локальный адипогенез и, тем самым, изменяя состав периваскулярного жира. При этом его плотность, определяемая с помощью компьютерной томографии (КТ) с более отрицательных значений единиц Хаунсфилда (HU) (-190 HU) изменяется в сторону менее отрицательных значений HU (-30 HU) [3-6].

Однако до последнего времени не существовало надежного метода, позволяющего на ранней стадии обнаружить признаки хронического воспаления

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Жировая ткань способна высвобождать большое количество провоспалительных цитокинов, что влияет на развитие и дестабилизацию атеросклеротических бляшек.
- FAI (индекс перикоронарного жира) способен фиксировать динамику плотности периваскулярного жира, позволяя на ранней стадии выявлять очаги хронического воспаления.

Что добавляют результаты исследования?

- FAI у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, значимо связан с наличием уязвимых атеросклеротических бляшек, показателями липидного профиля, а также маркерами воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Adipose tissue can release a large number of proinflammatory cytokines, which affects the plaque development and destabilization.
- Pericoronary fat attenuation index (FAI) is able to record the changes of perivascular fat density, allowing for the early detection of chronic inflammation areas.

What might this study add?

- FAI in patients with acute coronary syndrome is significantly associated with vulnerable plaques, lipid profile parameters, as well as markers of inflammation and extracellular matrix remodeling.

в КА. Возможно, эту нишу сможет занять оценка индекса перикоронарного жира (fat attenuation index, FAI), способного фиксировать динамику плотности перикоронарного жира, наряду с биохимическими маркерами, что позволяет на ранней стадии выявлять очаги хронического воспаления [7].

Цель исследования — изучить взаимосвязь между FAI, маркерами воспаления и матриксного ремоделирования, а также наличием критериев уязвимости АСБ по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) КА у пациентов с ОКС.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено в рамках проводимого с 2022г проспективного одноцентрового клинического исследования Combi-LLT (NCT05624658) [8, 9]. В эту часть исследования было включено 72 пациента обоего пола в возрасте 57 (50;67) лет, из них 68,1% мужчин, поступивших в экстренном порядке с клиникой ОКС. Критерии включения в исследование: возраст 18-75 лет; острые формы ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия (НС) или инфаркт миокарда (ИМ)), по крайней мере, с одним стенозом инфаркт-связанной коронарной артерии, требующим проведения чрескожного коронарного вмешательства; давность ИМ до 24 ч; наличие АСБ в 1-2 не-инфаркт-связанных артериях, стенозирующих просвет <50%; отсутствие приема статинов в течение не <3 мес. или недостижение целевого уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на момент поступления в стационар ($\leq 1,4$ ммоль/л).

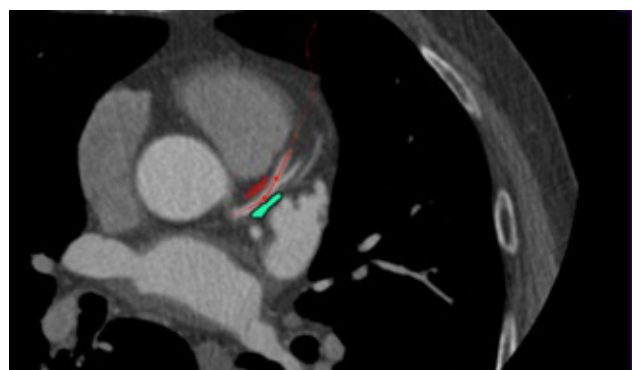
Исследование было одобрено этическим комитетом ГБУЗ Самарского областного клинического кардиологического диспансера. Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Лечение ОКС проводилось согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России, в т.ч. всем

пациентам в стационаре назначалась статинотерапия в максимальной дозировке (аторвастатин 80 мг/сут. или розувастатин 40 мг/сут.) [10].

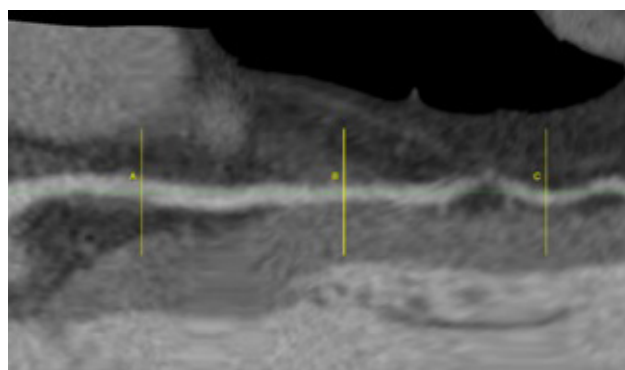
Через 1 мес. после ОКС всем пациентам проводили МСКТ КА (для обнаружения уязвимых АСБ) на 128-срезовом аппарате GE Revolution EVO с ЭКГ-синхронизацией, с внутривенным контрастированием 100 мл йодсодержащего рентгенконтрастного препарата Йогексол в концентрации 350 мг йода/1 мл, толщина среза — 0,5 мм. Уязвимая АСБ оценивались в программе Plaque ID по следующим критериям: положительное ремоделирование (ПР) — увеличение общего объема АСБ, приводящее к относительному расширению диаметра КА; участок низкой плотности (УНП) внутри бляшки (<+30 HU); точечные кальцинаты (ТК) внутри бляшки — неравномерные включения мелких кальциевых отложений <3 мм; феномен "кругового свечения" — кольцеобразное увеличение плотности по периферии бляшки.

FAI интерпретировался как среднее ослабление плотности на МСКТ (от -190 до -30 HU и измерялся в ручном режиме (последовательно двумя рентгенологами с согласованностью $88 \pm 5,4\%$) вокруг сегментов поражения всех трех основных эпикардиальных КА (передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой КА, огибающей артерии (ОА) и правой КА), расположенных в пределах радиального расстояния от внешней стенки сосуда, равного диаметру соответствующего сосуда (рисунок 1). Чтобы избежать воздействия стенки аорты, в большинстве исследований был исключен самый проксимальный 10-мм сегмент, а также проксимальные 10-50 мм КА. По данным литературы оптимальное пороговое значение для FAI, выше которого наблюдается увеличение смертности от сердечно-сосудистых событий, было установлено как -70,1 HU [10].

В день проведения МСКТ пациентам выполняли анализ липидного профиля (уровни общего ХС, ХС ЛНП, триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и биомаркеров воспаления и матриксного ремоделирования: уровни матриксной металлопротеиназы 9 типа (ММР-9), тканевого ингибитора металлопротеиназ первого типа (TIMP-1), галектина-3 (Gal-3),



А



Б

Рис. 1 Определение FAI в первом и втором сегментах ПМЖВ: А — Выделенная зона перикоронарного жира в доступном пределе у первого сегмента ПМЖВ. Б — Криволинейная реконструкция ПМЖВ на всем протяжении.

Примечание: ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, FAI — fat attenuation index (индекс перикоронарного жира).

липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL). Общий анализ крови выполнялся по стандартной методике с оценкой лейкоцитарной формулы на анализаторе Mindray BC-6200 (Китай). Рассчитывали индексы: NLR — neutrophil to lymphocyte ratio (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), PLR — platelet to lymphocyte ratio (отношение тромбоцитов к лимфоцитам, Mon/XC ЛВП — monocytes to HDL cholesterol (отношение моноцитов к ХС ЛВП).

Биохимический анализ крови выполнялся на анализаторе Beckman Coulter AU680 (США) с соответствующими тест-системами. Уровни MMP-9 (диапазон определения 0,156–10 нг/мл, аналитическая чувствительность 0,055 нг/мл), TIMP-1 (диапазон определения 0,156–10 нг/мл, чувствительность 0,055 нг/мл), Gal-3 (диапазон определения 0,156–10 нг/мл, чувствительность 0,054 нг/мл), NGAL (диапазон определения 0,56–10 нг/мл, чувствительность 0,065 нг/мл) определяли с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием аналитических наборов серии Human ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., Китай) на аппарате Multiskan FC Thermo Fisher Scientific (США). Кровь брали натощак в вакуумные пробирки с активатором свертывания и гелем, выдерживали при комнатной температуре 30 мин, после центрифугирования в течение 15 мин при 2500 об./мин сыворотку крови замораживали при температуре -27°C и хранили не >3 нед., далее биообразцы транспортировали в биобанк для хранения при -70°C и подвергали анализу по мере накопления биообразцов.

Статистический анализ был выполнен в программе IBM SPSS Statistics 26. Оценка нормального распределения количественных переменных проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При распределении количественных показателей, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25;Q75). Для выявления различий между подгруппами по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Пороговый уровень количественных показателей рассчитывался посредством ROC-анализа и определялся по наивысшему значению индекса Юдена (Jmax). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Таблица 1

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Общая группа, n=72
Мужчины, n (%)	49 (68,1)
Возраст, лет, Me [Q25;Q75]	56,8 [50;67]
ИМТ (кг/м ²)	27,7 (25,7;30,8)
НС, n (%)	16 (22)
ИМ, n (%)	56 (78)
ИМпST, n (%)	33 (46)
ИМбпST, n (%)	23 (32)
АГ, n (%)	70 (97)
СД 2 типа, n (%)	10 (14)
Курение, n (%)	31 (43)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, Me [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах], НС — нестабильная стенокардия, СД — сахарный диабет.

Результаты

Исходные клинико-демографические характеристики пациентов приведены в таблице 1. Из 72 пациентов, включенных в исследование, мужчин было 49 (68,1%), Me возраста составила 56,8 лет (50;67). ИМ был диагностирован у 56 (78%) пациентов, из них ИМ с подъемом ST (ИМпST) у 33 (46%), а ИМ без подъема ST (ИМбпST) у 23 (32%) соответственно, остальные пациенты имели НС.

В течение периода наблюдения выявлено снижение FAI в ПМЖВ с -77 (-85 ; -72) до -84 (-98 ; -71) HU на последнем визите ($p=0,014$) (рисунок 2). Однако анализ пациентов по группам ИМпST, ИМбпST и НС показал, что в группе ИМпST он оставался выше -78 (-90 ; -68), чем у пациентов с НС — -99 (-104 ; -87) ($p=0,002$). В ПКА и ОА, несмотря на тенденцию к снижению FAI, статистически значимых различий выявлено не было, в т.ч. между пациентами с ИМ и НС (таблица 2).

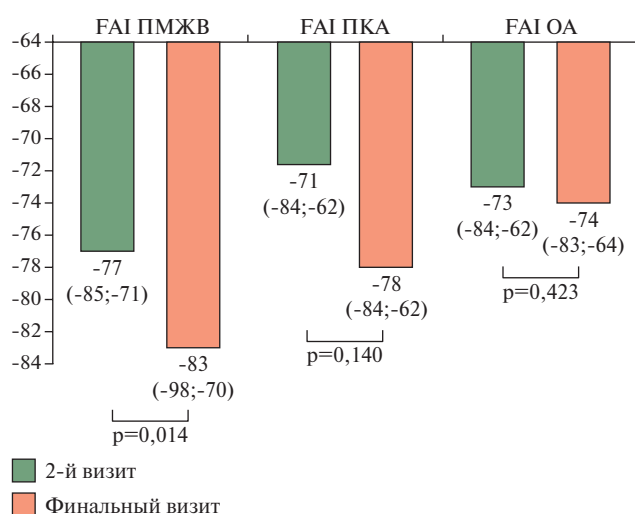


Рис. 2 Динамика FAI в КА в течение 12 мес.

Примечание: КА — коронарные артерии, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая КА, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, FAI — fat attenuation index (индекс перикоронарного жира).

У пациентов с достигнутым целевым уровнем ХС ЛНП ($\leq 1,4$ ммоль/л) выявлена статистически значимая динамика FAI в ПКА: исходно -70 (-82; -62) vs -78 (-90; -60) HU ($p=0,022$). В то же время у пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛНП, статистически значимых различий получено не было.

Отдельный анализ FAI был проведен у пациентов, имевших сахарный диабет 2 типа (СД), показавший отрицательную динамику FAI в течение 12 мес. В ПМЖВ у пациентов с СД отмечено увеличение FAI с -75 (-83; -60) до -68 (-83; -55) HU ($p=0,017$), в сравнении с пациентами без СД -78 (-86; -72) и -88 (-98; -74) HU, соответственно. По остальным КА значимых различий не выявлено.

Как отмечено выше, значение $FAI > -70,1$ HU сопряжено с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин. В настоящем исследовании $FAI \geq -70,1$ HU выявлен у 46 (63,9%) пациентов. Динамика маркеров и индексов воспаления и фиброза в зависимости от FAI представлена в таблице 3.

Таблица 2

Динамика FAI у пациентов с ИМ и НС

FAI, HU, Me [Q25;Q75]	ИМпST, n=33		p	ИМбпST, n=23		p	НС, n=16		p
	Визит 2	Визит 6		Визит 2	Визит 6		Визит 2	Визит 6	
ПМЖВ	-74 [-78;-63]	-78 [-90;-68]	0,037	-85 [-93;-76]	-84 [-93;-69]	0,615	-82 [-89;-75]	-99 [-104;-87]	0,002
ПКА	-69 [-82;-61]	-78 [-81;-57]	0,491	-71 [-83;-62]	-79 [-85;-62]	0,161	-73 [-91;-63]	-82 [-91;-64]	0,501
ОА	-74 [-85;-61]	-74 [-85;-62]	0,823	-70 [-76;-62]	-69 [-78;-60]	0,509	-79 [-91;-62]	-80 [-83;-69]	0,683

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST, НС — нестабильная стенокардия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, Me [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах], FAI — fat attenuation index (индекс перикоронарного жира), HU — единица Хаунсфилда.

Таблица 3

Динамика маркеров и индексов воспаления и фиброза в зависимости от FAI

Параметр	ПМЖВ		p
	FAI $\geq -70,1$ HU	FAI $< -70,1$ HU	
Моn/ХС ЛВП (B1)	0,38 (0,19;0,52)	0,59 (0,45;0,73)	0,013
Моn/ХС ЛВП (B2)	0,42 (0,26;0,57)	0,6 (0,45;0,68)	0,009
Моn/ХС ЛВП (B6)	0,33 (0,29;0,52)	0,43 (0,35;0,57)	0,027
PLR (B2)	126,1 (30,6;145,6)	102 (82,2;121)	0,015
ХС ЛВП (B1)	1,31 (1,1;1,62)	1,1 (1,02;1,4)	0,04
ХС ЛВП (B2)	1,32 (1,06;1,69)	1,02 (0,94;1,14)	$< 0,001$
NLR (B6)	2,3 (2,1;3,2)	1,9 (1,5;2,3)	0,015
	ОА		
	FAI $\geq -70,1$ HU	FAI $< -70,1$ HU	
Моn/ХС ЛВП (B1)	0,45 (0,32;0,53)	0,62 (0,54;0,81)	0,024
Моn/ХС ЛВП (B6)	0,37 (0,29;0,43)	0,46 (0,36;0,59)	0,009
Общий ХС (B1)	6,07 (5,12;7,64)	5,53 (4,82;6,45)	0,042
NGAL/ММР9 (B6)	9,98 (6,15;12,44)	16,73 (8,21;32,86)	0,020
ММР-9/ТІМР-1 (B6)	1,24 (0,75;1,73)	0,71 (0,32;1,02)	0,022
ММР-9 (B6)	36 (25,87;44,2)	25,9 (17,84;34,85)	0,026
Gal-3 (B6)	5,65 (3,03;6,87)	3,05 (2,03;8,68)	0,035

Примечание: B1 — визит 1 (стационарный), B2 — визит 2 (амбулаторный спустя 1 мес.), B6 — визит 6 (амбулаторный спустя 12 мес.), ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОА — огибающая артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ХС — холестерин, FAI — fat attenuation index (индекс перикоронарного жира), Gal-3 — галектин-3, HU — единица Хаунсфилда, ММР-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, Моn/ХС ЛВП — отношение моноцитов к ХС ЛВП, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной, NLR — neutrophil to lymphocyte ratio (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), PLR — platelet to lymphocyte ratio (отношение тромбоцитов к лимфоцитам), ТІМР-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназ первого типа.

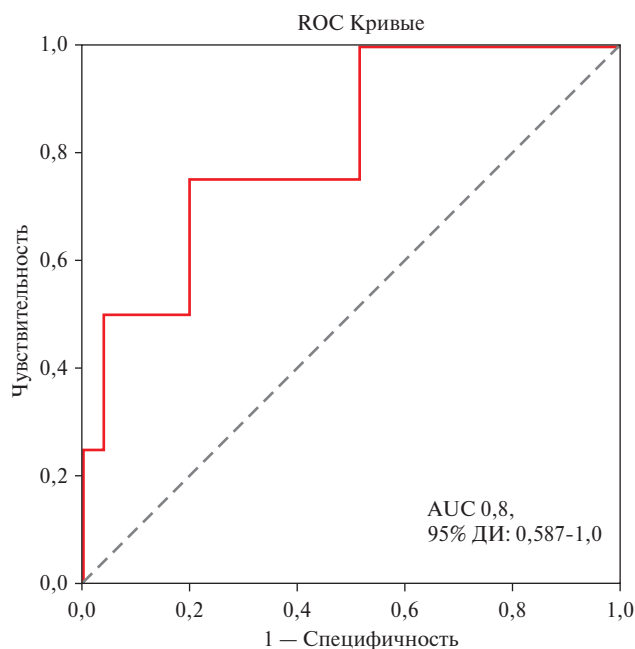


Рис. 3 ROC-кривая порогового уровня FAI при выявлении ТК. Примечание: ДИ — доверительный интервал, ТК — точечные кальцинаты, AUC — Area Under Curve (площадь под ROC-кривой), FAI — fat attenuation index (индекс перикоронарного жира).

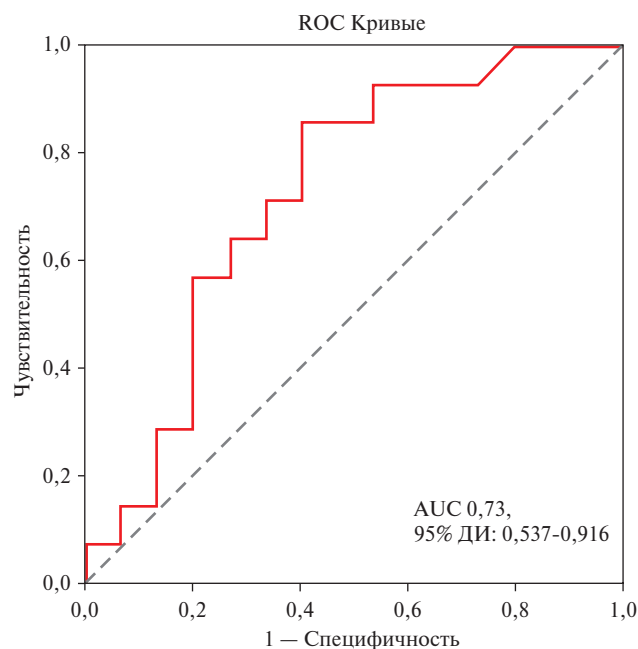


Рис. 4 ROC-кривая порогового уровня FAI при выявлении УНП. Примечание: ДИ — доверительный интервал, УНП — участок низкой плотности, AUC — Area Under Curve (площадь под ROC-кривой), FAI — fat attenuation index (индекс перикоронарного жира).

У пациентов с $FAI \geq -70,1$ в ПМЖВ и ОА были значительно выше уровни общего ХС и ХС ЛВП, а также маркеров воспаления (Mon/ХС ЛВП, NLR и PLR) и ремоделирования внеклеточного матрикса (MMP-9 и соотношение NGAL/MMP-9), а также маркера воспаления и фиброза Gal-3. Однако в отношении ПКА таких различий выявлено не было.

Критерии уязвимости АСБ по МСКТ были выявлены у 42 (58%) пациентов, из них признаки ПР были выявлены у 24, УНП у 27, ТК у 18 пациентов. Кроме этого, ряд пациентов имели сочетание нескольких признаков, а именно УНП+ТК у 13, ПР+ТК у 9, ПР+УНП выявлено у 11 пациентов.

Интересно было сравнить значения FAI в различных КА при наличии в них критериев уязвимости АСБ. Так, значение FAI в ПМЖВ при наличии в ней АСБ с признаком УНП оказалось выше, чем при отсутствии данного критерия (Me -76 и -98 HU, соответственно, $p=0,038$). При наличии признаков ТК, FAI в ПМЖВ также оказался выше (Me -67 и -90 HU, соответственно, $p=0,045$).

Согласно результатам ROC-анализа, пороговое значение FAI, позволяющее предположить наличие ТК в артериях, равно -73,5 HU, при этом площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,80 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,587-1,0, $p=0,045$), чувствительность составила 75%, специфичность 80% (рисунок 3). Пороговый уровень FAI для УНП составил -92 HU, AUC 0,73 (95% ДИ: 0,537-0,916, $p=0,038$), чувствительность и специфичность составили 79 и 60%, соответственно (рисунок 4).

Обсуждение

В ряде исследований было показано существование тесных взаимоотношений между периваскулярной жировой тканью и сосудистой стенкой — от адвентиции до интимы. Жировая ткань способна продуцировать и высвобождать большое количество провоспалительных цитокинов через эндокринные или паракринные пути, что влияет как на развитие, так и на дестабилизацию АСБ [1-6].

В исследовании CRISP-CT (Cardiovascular Risk Prediction using Computed Tomography), где оценивали риски общей и сердечно-сосудистой смерти в зависимости от значения FAI, установлено его оптимальное пороговое значение, равное -70,1 HU, выше которого наблюдается резкое увеличение риска сердечной смерти [11]. Вместе с тем, в настоящем исследовании в течение 12 мес. наблюдения случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в т.ч. смерти от ИМ, не зарегистрировано. Вероятно, это связано с тем, что пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию, включая комбинированную липид-снижающую терапию.

Zhang R, et al. продемонстрировали положительную динамику FAI в ПМЖВ на фоне длительной терапии высокими дозами статинов, тогда как в других КА статистически значимых различий не было выявлено [12].

В представленном нами исследовании, снижение FAI на фоне комбинированной липид-снижающей терапии в течение 12 мес. также было отмечено только в ПМЖВ -84 (-98;-71) HU vs исходно -77

(-85;-72) HU. Вместе с тем, у пациентов с достигнутым целевым уровнем ХС ЛНП была отмечена статистически значимая динамика FAI в ПКА: -78 (-90;-60) HU vs исходно -70 (-82;-62) HU, параллельно с динамикой ХС ЛНП.

Кроме этого, Zhang R, et al. показали, что значения FAI были выше в уязвимых АСБ, чем в не-уязвимых бляшках (-71,00 (-73,00;-65,00) vs -80,00 (-86,00;-75,00) HU, $p < 0,001$) [12]. В настоящем исследовании FAI в ПМЖВ при наличии критериев УНП и ТК оказался выше, чем при отсутствии данного критерия. Таким образом, FAI показал высокую ценность для выявления уязвимых АСБ (AUC составил для ТК = 0,8, а для УНП 0,73). Эти данные указывают на наличие явной взаимосвязи между FAI и наличием признаков уязвимости АСБ.

Sun JT, et al. выявили взаимосвязь провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-17, с более высокими значениями перикоронарного FAI [13]. Мы также подтвердили данную гипотезу, т.к. маркеры воспаления, ремоделирования и фиброза оказались существенно выше у пациентов со значением $FAI \geq -70,1$ HU в сравнении с группой $FAI < -70,1$ HU: NLR — 2,3 (2,1;3,2) vs 1,9 (1,5;2,3), соответственно ($p = 0,015$); PLR — 133 (98;185,4) vs 106,4 (83,3;128,9) ($p = 0,026$), MMP-9 — 36 (25,87;44,2) vs 25,9 (17,84;34,85), соответственно ($p = 0,026$); соотношение NGAL/MMP-9 — 9,98 (6,15;12,44) vs 16,73 (8,21;32,86) ($p = 0,020$); Gal-3 — 5,65 (3,03;6,87) vs 3,05 (2,03;8,68) ($p = 0,035$).

Интересно, что нам не удалось выявить взаимосвязь между уровнем наиболее известного мар-

кера хронического воспаления С-реактивного белка, определенного высокочувствительным способом, и перикоронарного FAI. По нашему мнению, это может быть связано с тем, что FAI повышается посредством местных воспалительных стимулов в зоне поражения артерии, а не в результате системных воспалительных реакций.

Ограничения исследования. В настоящем исследовании не ставили цель изучить прогностическую ценность FAI у пациентов с ОКС, отчасти это связано с небольшим количеством пациентов, включенных в исследование. Вместе с тем, исследование Combi-LLT носит проспективный характер, что позволит нам в дальнейшем оценить динамику уязвимых АСБ и их взаимосвязь с FAI на фоне высокодозовой комбинированной гиполипидемической терапии. Еще одним ограничением является небольшой объем выборки.

Заключение

FAI у пациентов, перенесших ОКС, статистически значимо связан с наличием уязвимых АСБ в не-инфаркт-связанных артериях, показателями липидного профиля, а также маркерами воспаления и матриксного ремоделирования. Полученные данные могут быть полезными в стратификации сердечно-сосудистых рисков и определении новых целевых профилактических стратегий.

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

Литература/References

1. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med.* 2017;9:24-57. doi:10.1126/scitranslmed.aal2658.
2. Akoumianakis I, Tarun A, Antoniadis C. Perivascular adipose tissue as a regulator of vascular disease pathogenesis: identifying novel therapeutic targets. *Br J Pharmacol.* 2017;174(20):3411-24. doi:10.1111/bph.13666.
3. Lin A, Dey D, Wong DTL. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis: from biology to imaging phenotyping. *Curr Atheroscler Rep.* 2019;21:47. doi:10.1007/s11883-019-0817-3.
4. Romantsova TI, Ovsyannikovna AV. Perivascular adipose tissue: role in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology. *Obesity and metabolism.* 2015;12(4):5-13. (In Russ.) Романцова Т.И., Овсянникова А.В. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии. *Ожирение и метаболизм.* 2015;12(4):5-13. doi:10.14341/omet201545-13.
5. Kim OT, Dadaeva VA, Korolev AI, Drapkina OM. Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(11):4567. (In Russ.) Ким О.Т., Дадаева В.А., Королев А.И., Драпкина О.М. Периваскулярная жировая ткань в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(11):4567. doi:10.15829/1560-4071-2021-4567.
6. Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dyleva YuA, Belik EV. Role of perivascular adipose tissue in the development of atherosclerotic and non-atherosclerotic diseases. *Medical Immunology.* 2019;21(4):633-42. (In Russ.) Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В. Роль периваскулярной жировой ткани в развитии атеросклеротических и неатеросклеротических заболеваний. *Медицинская иммунология.* 2019;21(4):633-42. doi:10.15789/1563-0625-2019-4-633-642.
7. Sagris M, Antonopoulos AS, Simantiris S, et al. Pericoronary fat attenuation index—a new imaging biomarker and its diagnostic and prognostic utility: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(12):e526-36. doi:10.1093/ehjci/jeac174.
8. Kovalskaya AN, Bikbaeva GR, Duplyakov DV. Effect of combined lipid-lowering therapy on atherosclerotic plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome (Combi-LLT ACS): randomized trial protocol. *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-LLT ACS): протокол рандомизированного исследования. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(4S):5282. doi:10.15829/1560-4071-2022-5282.

9. Kovalskaya AN, Duplyakov DV, Kuritsyna AP, et al. Biomarkers of inflammation and matrix remodeling in patients with acute coronary syndrome and vulnerable plaque. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(6):3997. (In Russ.) Ковальская А. Н., Дупляков Д. В., Курицына А. П. и др. Биомаркеры воспаления и матриксного ремоделирования у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимой атеросклеротической бляшкой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024; 23(6):3997. doi:10.15829/1728-8800-2024-3997.
10. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
11. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*. 2018;392(10151):929-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)31114-0.
12. Zhang R, Ju Z, Li Y, Gao Y, et al. Pericoronary fat attenuation index is associated with plaque parameters and stenosis severity in patients with acute coronary syndrome: a cross-sectional study. *J Thorac Dis*. 2022;14(12):4865-76. doi:10.21037/jtd-22-1536.
13. Sun JT, Sheng XC, Feng Q, et al. Pericoronary Fat Attenuation Index Is Associated With Vulnerable Plaque Components and Local Immune-Inflammatory Activation in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11(2):e022879. doi:10.1161/JAHA.121.022879.