

АТЕРОСКЛЕРОЗ И ДИСЛИПИДЕМИИ

Journal of ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDEMIAS



Журнал Национального общества по изучению атеросклероза
Official Journal of the Russian National Atherosclerosis Society

ISSN 2219-8202



В номере

Передовая

Клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена 2023. Что нового?

Обзорные статьи

Роль дисфункции митохондрий в патогенезе воспалительных заболеваний и атеросклероза

Статин-ассоциированные мышечные поражения: возможные риски и потенциал фармакогенетического подхода к их предупреждению

Оригинальные статьи

Распространенность выраженной гиперхолестеринемии и липидснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и ишемическим мозговым инсультом в Региональном сосудистом центре г. Читы

Концепция дистального гибридного вмешательства при атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей

Параметры артериальной ригидности как неинвазивные маркеры ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста

Клинический случай

Клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки – двойной гетерозиготы с семейной гиперхолестеринемией

От редакции

Памяти Анатолия Александровича Лякишева

7 из 10

пациентов **не достигают** целевых показателей ХС ЛНП¹⁻³



**Снижение холестерина
вносит наибольший вклад*
В СНИЖЕНИЕ
СМЕРТНОСТИ ОТ ССЗ⁴**

* По сравнению с коррекцией других факторов СС-риска в популяции взрослых людей в возрасте от 25 до 84 лет в США.

1. Ежов М.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020. 2. Руководство ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска (European Heart Journal. 2019 – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455). 3. Де Бакер Г. и др. Управление дислипидемией у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты исследования EUROASPIRE V в 27 странах. Atherosclerosis. 2019 Jun.; 285: 135–146. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014. 4. Форд Е.С., Аджани Ю.А., Крофт Д.Б., Критчлей Д.А., Лабарт Д.Р., Коттке Т.Е., Джилс В.Х., Кейпвелл С. Объяснение снижения смертности в США от ишемической болезни сердца, 1980–2000. Мед. ж. Нов. Англ. 2007 Июнь 7; 356 (23): 2388–98. DOI: 10.1056/NEJMs053935. PMID:17554120.

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения.

АО «Санофи Россия»
125009, Россия, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: +7 (495) 721-14-00
www.sanofi.ru

ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?

~75% пациентов с АССЗ
не достигают целевого
уровня ХС ЛНП
на текущей* терапии¹

Снижение уровня ХС ЛНП
на **1 ммоль/л** снижает
риск сердечно-сосудистых
катастроф** на **22%²**

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Подготовлено при поддержке ООО «Новartis Фарма». 416825/GENMED/DIG/0322/0

Группа компаний «Новartis» в России.
Ленинградский проспект, д.70,
г. Москва, 125315, Россия.
Тел: +7 (495) 967-12-70. Факс: +7 (495) 967-12-68.
russia.novartis_group@novartis.com
Новartis в России (novartis.ru)

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.
АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые
заболевания. * липидснижающей, ** инфаркта миокарда
и ишемического инсульта
1. Cannon CP, et al. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-966.
2. Baigent C, et al. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681.
Гипотетический пациент

СОДЕРЖАНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В КРОВИ — НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ

ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИИ:



Всем лицам старше 40 лет рекомендуется скрининг, включающий анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (липидный профиль) с целью стратификации сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE-2



Определение ХС не-ЛВП рекомендовано всем пациентам для дополнительной оценки риска в системе SCORE-2

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:



У пациентов при высоких триглицеридах, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП проведена лабораторная оценка ХС не-ЛВП



Пациентам любой категории риска рекомендован целевой уровень

ТГ 1,7 ммоль/л

Класс	Уровень
IIa	C

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Категория пациентов	Высокого и очень высокого риска, достигшим на терапии статинами уровня ТГ 1,7–2,3 ммоль/л	С уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л на терапии статинами	С уровнем ТГ > 5,0 ммоль/л на терапии статинами
Рекомендация	▼ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 грамм 2 раза в день	▼ ФЕНОФИБРАТ ФЕНОФИБРАТ + СТАТИН предпочтительно в одной таблетке или Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день	▼ ФЕНОФИБРАТ ФЕНОФИБРАТ + СТАТИН предпочтительно в одной таблетке и Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день
Класс	IIa	IIa	IIa
Уровень	B	B	B



Достижение и удержание ЦУ ХС ЛНП, ТГ является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы у пациентов как с ССЗ, так и СД

ВАЖНЫМИ ЦЕЛЯМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ ЯВЛЯЮТСЯ:



максимальное снижение риска развития ССО и смертельных исходов;



коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, избыточная масса тела, ожирение, гипергликемия, АГ).

ЦУ – целевой уровень; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; СД – сахарный диабет.

Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»

Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников



ISSN 2219-8202



АТЕРОСКЛЕРОЗ и ДИСЛИПИДЕМИИ (АиД)

www.noatero.ru

Печатный орган Национального общества по изучению атеросклероза

Выпускается с 2010 года

Подписной индекс 90913

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

№ 3 (52) 2023

Главный редактор

И.В. Сергиенко (Москва)

Заместители главного редактора

Г.Г. Арабидзе (Москва)

М.В. Ежов (Москва)

Научные редакторы

С.И. Проваторов (Москва)

Е.В. Меркулов (Москва)

А.Б. Сумароков (Москва)

Ответственный секретарь

Н.Б. Горнякова (Москва)

Редакционная коллегия

А.А. Аншелес (Москва)

О.И. Афанасьева (Москва)

С.А. Бойцов (Москва)

М.Г. Бубнова (Москва)

В.В. Кухарчук (Москва)

И.Е. Чазова (Москва)

А.И. Каминный (Москва)

Ю.А. Карпов (Москва)

Г.А. Коновалов (Москва)

В.О. Константинов
(Санкт-Петербург)

П.П. Малышев (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Н. Покровский (Москва)

Д.И. Садыкова (Казань)

А.Н. Самко (Москва)

В.В. Скибицкий (Краснодар)

А.А. Ширяев (Москва)

Редакционный совет

А.А. Абдуллаев (Махачкала)

Ф. Бартер (Австралия)

М. Вrabлик (Чехия)

А.С. Галявич (Казань)

В.С. Гуревич (Санкт-Петербург)

И.В. Дворяшина (Архангельск)

А.А. Демидов (Астрахань)

О.М. Драпкина (Москва)

С.Я. Ерегин (Ярославль)

Н.Э. Закирова (Уфа)

Р.С. Карпов (Томск)

Н.А. Козиолова (Пермь)

А.В. Концевая (Москва)

П. Лансберг (Нидерланды)

И.В. Логачева (Ижевск)

Ю.М. Лопатин (Волгоград)

А.Н. Мешков (Москва)

В.Э. Олейников (Пенза)

Ю.М. Поздняков (Московская обл.)

А.И. Попугаев (Вологда)

А.В. Родионов (Москва)

Р.И. Сайфутдинов (Оренбург)

В.В. Симерзин (Самара)

О.Г. Смоленская (Екатеринбург)

Л.А. Хаишева (Ростов-на-Дону)

К. Ховинг (Нидерланды)

С.В. Шалаев (Тюмень)

С.В. Шлык (Ростов-на-Дону)

С.С. Якушин (Рязань)

Редакция:

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии
имени академика Е. И. Чазова» Минздрава России
121552, Россия, г. Москва,
ул. Академика Чазова, д. 15а
Тел.: +7 (495) 414-72-86
e-mail: JAD_cardio@mail.ru,
igorcardio@mail.ru
Факс: +7 (495) 414-60-68

Издательство:

ООО «ПатиСС»
Тел.: +7 (499) 372-51-82
e-mail: info@patiss.ru

Электронная версия журнала доступна на сайте HOA (www.noatero.ru)
и на сайте Научной электронной библиотеки (www.elibrary.ru)

Правила для авторов: www.noatero.ru

Полная или частичная публикация материалов, размещенных
в журнале
или на сайте, допускается только с письменного разрешения редакции

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет
рекламодатель

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-39935 от 20.05.2010

Периодичность – 4 раза в год. Тираж – 3000 экземпляров

Все права защищены. © 2010 «ПатиСС»



ISSN 2219-8202



Journal of **ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDAEMIAS (JAD)**

www.noatero.ru

Official Journal of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS)

Founded in 2010

Subscription index 90913

The Journal is included in the List of scientific journals and publications of the Higher Attestation Commission (VAK)

N° 3 (52) 2023

Editor-in-Chief

I.V. Sergienko (Moscow)

Deputy Editors

G.G. Arabidze (Novosibirsk)

M.V. Ezhov (Moscow)

Senior Editors

S.I. Provatorov (Moscow)

E.V. Merkulov (Moscow)

A.B. Sumarokov (Moscow)

Executive Secretary

N.B. Gornyakova (Moscow)

Associate Editors

A.A. Ansheles (Moscow)

O.I. Afanasyeva (Moscow)

S.A. Boytsov (Moscow)

M.G. Bubnova (Moscow)

I.E. Chazova (Moscow)

A.I. Kaminniy (Moscow)

Y.A. Karpov (Moscow)

G.A. Konovalov (Moscow)

V.O. Konstantinov
(Saint Petersburg)

V.V. Kukharchuk (Moscow)

P.P. Malyshev (Moscow)

A.I. Martynov (Moscow)

S.N. Pokrovskii (Moscow)

D.I. Sadykova (Kazan)

A.N. Samko (Moscow)

V.V. Skibitskii (Krasnodar)

A.A. Shiryaev (Moscow)

Editorial Board

AA. Abdullaev (Makhachkala)

P. Barter (Australia)

A.A. Demidov (Astrakhan)

O.M. Drapkina (Moscow)

I.V. Dvoriashina (Arkhangelsk)

S.Ya. Eregina (Yaroslavl)

A.S. Galyavich (Kazan)

V.S. Gurevich (Saint Petersburg)

K. Hovingh (Netherlands)

R.S. Karpov (Tomsk)

L.A. Khaisheva (Rostov-on-Don)

N.A. Koziolova (Perm)

A.V. Kontcevaya (Moscow)

P.J. Lansberg (Netherlands)

I.V. Logacheva (Izhevsk)

Y.M. Lopatin (Volgograd)

A.N. Meshkov (Moscow)

V.E. Oleynikov (Penza)

A.I. Popugaev (Vologda)

Y.M. Pozdnyakov (Moscow region)

A.V. Rodionov (Moscow)

R.I. Sayfutdinov (Orenburg)

S.V. Shalaev (Tyumen)

S.V. Shlyk (Rostov-on-Don)

V.V. Simerzin (Samara)

O.G. Smolenskaya (Ekaterinburg)

M. Vrablik (Czech Republic)

S.S. Yakushin (Ryazan)

N.E. Zakirova (Ufa)

Editorial office:

Federal State Budgetary Institution
National Medical Research Centre Of Cardiology Named
After Academician E.I. Chazov of the Ministry of Health of
the Russian Federation
Ak Chazov street, 15a, Moscow 121552, Russia
Tel: +7 (495) 414-72-86
e-mail: JAD_cardio@mail.ru,
igorcardio@mail.ru
Fax: +7 (495) 414-60-68

Publishing house:

LLC "PatiSS"
Tel: +7 (499) 372-51-82
e-mail: info@patiss.ru

Electronic version is available on the website of RNAS (www.noatero.ru) and
within the Russian Science Citation Index (www.elibrary.ru)

Instructions for Authors: www.noatero.ru

Permission should be obtained from the publisher to re-use materials of the
Journal. Publication of the materials placed in the journal or website is allowed
only with the written permission of the editors

Although all advertising materials is expected to conform to ethical and
medical standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee
or endorsement of the mentioned products or claims made of it by its
manufacturer

Mass media registration certificate ПИ № ФС 77-39935 dated 20.05.2010

The periodicity is 4 issues per year. The circulation is 3 000 copies

All rights reserved. © 2010 "PatiSS"

Содержание

Передовая

Клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена 2023. Что нового?

М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, В.В. Кухарчук 5

Обзоры

Роль дисфункции митохондрий в патогенезе воспалительных заболеваний и атеросклероза

Т.В. Толстик, Т.В. Кириченко, А.И. Богатырева, Ю.В. Маркина, А.М. Маркин, С.Г. Козлов 10

Статин-ассоциированные мышечные поражения: возможные риски и потенциал фармакогенетического подхода к их предупреждению

А.А. Некрасов, Л.А. Луговая, Т.А. Некрасова, Е.С. Тимощенко 18

Оригинальные статьи

Распространенность выраженной гиперхолестеринемии и липидснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и ишемическим мозговым инсультом в Региональном сосудистом центре г. Читы

Д.Н. Зайцев, И.В. Слободская, П.В. Василенко 28

Концепция дистального гибридного вмешательства при атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей

А.А. Кучай, А.Н. Липин, П.С. Курьянов, Н.Н. Груздев, К.А. Ахмадзас, Н.Р. Карелина, Л.Ю. Артюх 37

Параметры артериальной ригидности как неинвазивные маркеры ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста

В.Э. Олейников, А.А. Хромова, Л.И. Салямова, К.Н. Полежаева, Ю.А. Томашевская 44

Клинический случай

Клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки – двойной гетерозиготы с семейной гиперхолестеринемией

А.Н. Мешков, В.И. Михайлина, С.А. Сметнев, А.В. Киселева, Е.А. Сотникова, О.М. Драпкина 53

От редакции

Памяти Анатолия Александровича Лякишева 59

Правила для авторов 60

Contents

Editorial

Clinical guidelines for lipid disorders 2023. What's new?

M.V. Ezhov, I.V. Sergienko, V.V. Kukharchuk 5

Reviews

The role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of inflammatory diseases

T.V. Tolstik, T.V. Kirichenko, A.I. Bogatyreva, Yu.V. Markina, A.M. Markin, S.G. Kozlov 10

Statin-associated muscle lesions: possible risks and potential of pharmacogenetic approach for their prevention

A.A. Nekrasov, L.A. Lugovaya, T.A. Nekrasova, E.S. Timoshchenko 18

Original Articles

The prevalence of severe hypercholesterolemia and lipid-lowering therapy in patients with sensitive coronary syndrome and ischemic cerebral stroke in the regional vascular center in Chita

D.N. Zaytsev, I.V. Slobodskaya, P.V. Vasilenko 28

The hybrid surgery concepts for atherosclerotic lesions of lower limb arteries

A.A. Kuchay, A.N. Lipin, P.S. Kurianov, N.N. Gruzdev, K.A. Atmatzas, N.R. Karelina, L.Y. Artyukh 37

Parameters of arterial stiffness as non-invasive markers of coronary heart disease in young people

V.E. Oleinikov, A.A. Khromova, L.I. Salyamova, K.N. Polezhaeva, Y.A. Tomashevskaya 44

Clinical case

Clinical manifestations and efficacy of lipid-lowering therapy in a double heterozygous patient with familial hypercholesterolemia

A.N. Meshkov, V.I. Mikhailina, S.A. Smetnev, A.V. Kiseleva, E.A. Sotnikova, O.M. Drapkina 53

От редакции

Памяти Анатолия Александровича Лякишева

..... 59

Instructions for authors

..... 60



Клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена 2023. Что нового?

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0001

© М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, В.В. Кухарчук

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика
Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

Резюме

Факторы риска атеросклероза хорошо известны, но среди прочих особняком стоит дислипидемия. Этот собирательный термин в первую очередь отражает избыточную нагрузку атерогенными липопротеидами в организме человека, которая с течением времени трансформируется в системный атеросклеротический процесс с преимущественным поражением в том или ином сосудистом бассейне. Нарушения липидного обмена, связанные с повышенным содержанием холестерина липопротеидов низкой плотности и/или триглицеридов, имеются у 75% россиян. Национальные рекомендации по нарушениям липидного обмена 2023 года в сжатой и хорошо иллюстрированной форме отражают многолетний труд ведущих российских экспертов различных специальностей, передовой мировой опыт и самые последние достижения медицины, направленные на продление жизни человека за счет идеального контроля факторов риска атеросклероза и обуздания прогрессирования атеросклеротического системного процесса.

Ключевые слова: дислипидемии, нарушения липидного обмена, гиперлипидемия, атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды, липопротеид(а), гиполипидемическая терапия.

Для цитирования: Ежов Марат Владиславович – ORCID 0000–0002–1518–6552; Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000–0003–1534–3965, Кухарчук Валерий Владимирович – ORCID 0000–0002–7028–362X. Атеросклероз и дислипидемии. Клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена 2023. Что нового? 2023;3(52):5–9. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0001

Clinical guidelines for lipid disorders 2023. What's new?

M.V. Ezhov, I.V. Sergienko, V.V. Kukharchuk

FSBI "National Medical Research Center of Cardiology n.a. ac. E.I. Chazov" Ministry of Health of Russia, Moscow

Abstract

Risk factors for atherosclerosis are well known, but dyslipidemia stands apart among others. This term primarily reflects an excess load of atherogenic lipoproteins in humans, which over time transforms into a systemic atherosclerotic process with of different vascular pools. Lipid metabolism disorders associated with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and/or triglycerides are present in 75% of Russians. The National Guidelines for Dyslipidemia 2023 in a concise and well-illustrated form reflect the many years of work of leading Russian experts in various specialties, the best world experience and the latest medical achievements aimed at extending human life through the ideal control of atherosclerosis risk factors and curbing the progression of the atherosclerotic systemic process.

Keywords: dyslipidemia, lipid metabolism disorders, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular risk, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, lipoprotein(a), lipid-lowering therapy.

For citation: Ezhov Marat Vladislavovich ORCID 0000-0002-1518-6552; Sergienko Igor Vladimirovich – ORCID 0000-0003-1534-3965, Kukharchuk Valery Vladimirovich – ORCID 0000-0002-7028-362X. Clinical guidelines for lipid disorders 2023. What's new. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;3(52):5–9. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0002

Received/Поступила: 05.07.2023

Review received/Рецензия получена: 06.07.2023

Accepted/Принята в печать: 07.07.2023.

Введение

Смертность от болезней системы кровообращения в России в 2022 году составила около 570:100000 взрослого населения, что превышает аналогичные показатели в странах Евросоюза, Японии в 3 раза. Наибольший вклад в структуру смертности вносит ишемическая болезнь сердца (ИБС), основным субстратом которой являются коронарный атеросклероз и атеротромбоз. Вместе с тем растет распространенность и других атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), связанных с поражением сонных и внутричерепных сосудов, а также артерий нижних конечностей. Факторы риска атеросклероза хорошо известны, но среди прочих особняком стоит дислипидемия. Этот собирательный термин в первую очередь отражает избыточную нагрузку атерогенными липопротеидами в организме человека, которая с течением времени трансформируется в системный атеросклеротический процесс с преимущественным поражением в том или ином сосудистом бассейне. Нарушения липидного обмена могут быть генетически детерминированными, причем находиться под контролем одного (моногенное заболевание) или нескольких генов (полигенный характер) либо возникать в течение жизни под влиянием внешних и внутренних причин. Внешние включают поведенческие факторы, а именно неправильное питание, малая физическая активность, вредные привычки. Внутренние могут быть самостоятельными либо иметь связь с образом жизни: дисгормональные состояния, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет. По распространенности и значимости в России дислипидемии могут быть расставлены следующим образом: гиперхолестеринемия (общий холестерин (ОХС) $\geq 5,0$ ммоль/л или холестерин липопротеидов низкой плотности ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л) – 58%, гипертриглицеридемия (триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л) – 25–30%, гиперлипопротеидемия(а) (липопротеид(а) > 30 мг/дл) – 21% [1, 2]. Безучета гиперлипопротеидемии(а) те или иные нарушения липидного обмена, связанные с повышенным содержанием ХС ЛНП и/или ТГ, имеются у 75% россиян. В контексте высоких показателей смертности, ассоциированной с атеросклерозом, жизненно необходимо своевременно выявлять дислипидемию и далее брать ее под контроль, равно как и другие факторы риска. В этой связи крайне

важно, что клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена 2023», разработанные под эгидой Российского кардиологического общества Национальным обществом по изучению атеросклероза (НОА) и рядом других, утверждены Министерством здравоохранения РФ и приобретают законодательный характер с 1 января 2024 года [3]. В рамках данной публикации представляются основные нововведения одобренных рекомендаций, их отличие от последних европейских по соответствующему направлению [4].

Вопросы диагностики и оценки риска

Дислипидемия – собирательный термин, выносить его в диагноз некорректно, нужно для этого пользоваться классификацией гиперлипопротеидемии по ВОЗ. Однако, если в случае изолированного повышения ХС ЛНП, диагноз ясен и представляется как E78.0 Гиперлипидемия 2а типа, то при повышенном содержании триглицерид-богатых частиц можно использовать один из четырех шифров E78.1–78.4, но тип определить сложнее, в связи с чем следует выставлять гипертриглицеридемию при изолированном повышении ТГ или смешанную гиперлипопротеидемию при сочетанном повышении ХС ЛНП и ТГ. Также важно учитывать, что в русском языке корректен термин «липопротеид» и сокращение ЛНП, а не ЛПНП. В рекомендациях важное место отводится физикальному обследованию: при осмотре можно выявить ксантомы, ксантелазмы, липоидную дугу роговицы как свидетельство тяжелой наследственной дислипидемии, а при аускультации – систолический шум над магистральными артериями и/или областью аорты (стеноз аортального клапана).

Как правило, уровень ХС ЛНП рассчитывается автоматически по формуле Фридвальда, которая имеет ограничения при ТГ более 4,5 ммоль/л, в таких случаях следует проводить определение концентрации ХС ЛНП прямым методом. Помимо ключевых параметров липидного спектра, предлагается широко использовать холестерин липопротеидов невысокой плотности (ХС нЛВП) (расчетный показатель: ОХС – ХС ЛВП), характеризующий общую нагрузку атерогенными липопротеидами, может использоваться для оценки сердечно-сосудистого риска при гипертриглицеридемии, нарушениях углеводного обмена [5]. Кроме



того, данный показатель используется в новой шкале SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation 2) для стран с высоким сердечно-сосудистым риском [6]. В представленных рекомендациях оставлена только эта шкала, она оценивает 10-летнюю вероятность развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у лиц от 40 до 90 лет, что очень важно для оценки бремени расходов системы здравоохранения. Согласно новой шкале, количество лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска в России возрастает, но несмотря на это, инициация гиполипидемической терапии должна быть строго индивидуализирована. Для решения этого вопроса для лиц в первичной профилактике следует широко использовать инструментальные методы неинвазивной диагностики субклинического атеросклероза: дуплексное сканирование сонных и бедренных артерий и компьютерная томография сердца с определением кальциевого индекса. Выявление атеросклеротической бляшки со стенозированием просвета более 25% или индекса Агатстона более 100 свидетельствует о том, что атеросклеротический процесс запущен, риск сердечно-сосудистых осложнений как минимум высокий и имеются показания для гиполипидемической терапии. Важно отметить, что российские эксперты разработали протокол фокусированного ультразвукового исследования сонных и бедренных артерий, который позволяет за 10 минут провести точную скрининговую диагностику атеросклероза [7].

Учитывая то, что Россия относится к группе стран очень высокого сердечно-сосудистого риска, проводить скрининг на дислипидемию лишь от 40 лет не может быть жесткой рекомендацией. Уместно отметить, что в Дорожной карте по холестерину 2022 Всемирной федерации сердца скрининг на гиперхолестеринемию и определение уровня липопротеида(а) рекомендуется проводить по достижении 18 лет, а в случае отягощенного семейного анамнеза – в детском возрасте [8]. Липопротеид(а) представляет собой сложный комплекс, который состоит из подобной ЛНП частицы и апобелка(а). Высокие уровни липопротеида(а) связаны с широким спектром АССЗ, включающих стенозирующий атеросклероз любой локализации, инфаркт миокарда, инсульт, стеноз аортального клапана. Повышение уровня липопротеида(а) также является одним из наиболее очевидных факторов остаточного риска сердечно-сосудистых осложнений у больных, достигших целевых уровней ХС ЛНП на лекарственной терапии с использованием различных классов липидснижающих препаратов. До настоящего времени нет одобренных лекарств, способных эффективно снижать уровень липопротеида(а), но проводятся клинические исследования нового препарата пелакарсен с высокой эффективностью, и в тяжелых клинических случаях применяется аферез липопротеидов. И Европейские и Российские рекомендации предлагают измерять уровень липопротеида(а) у каждого

взрослого пациента хотя бы однократно для оценки жизненного риска. В Российских рекомендациях отмечается, что риск ССО возрастает при уровне липопротеида(а) более 50 мг/дл, но оптимальные значения этого показателя для категории высокого и очень высокого риска – менее 30 мг/дл, тогда как для остальных лиц – менее 50 мг/дл.

Если говорить о категориях риска, то в наших рекомендациях описана категория экстремального риска, к которой относят лиц, испытавших два и более сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л.

Вопросы лечения

Следует подчеркнуть, что в России имеется 5 групп липидснижающих средств, при этом для коррекции гиперхолестеринемии используются статины, эзетимиб и PCSK9 таргетная терапия, а для коррекции гипертриглицеридемии, наряду со статинами, рекомендуется применять единственный представитель фибратов – фенофибрат и единственный представитель омега-3 – омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Так же как и Европейские, Российские рекомендации признают актуальность на сегодняшний день трех наиболее хорошо изученных и эффективных статинов (аторвастатин, розувастатин, питавастатин). В реальной клинической практике доказана невозможность достижения целевого уровня ХС ЛНП у большинства пациентов высокого риска [9], в связи с чем европейские эксперты рекомендуют начинать терапию с комбинации статина с эзетимибом [10]. Фиксированная комбинация, как правило, значительно усиливает приверженность к терапии. Российские рекомендации отмечают, что у лиц очень высокого риска при уровне ХС ЛНП выше 4,0 ммоль/л следует начинать терапию статином в комбинации с эзетимибом, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб). При уровне ХС ЛНП выше 5,0 ммоль/л – наиболее вероятный сценарий – тройная терапия, в которой статин в максимально переносимой дозе комбинируется с эзетимибом, алирокумабом, эволюкумабом или инклисираном.

Впервые в наших рекомендациях появился инклисиран – малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) к матричной РНК PCSK9 [4]. Препарат за счет уникального механизма действия вводится подкожно 3 раза в первый год, а затем 1 раз в 6 месяцев. Результаты трех рандомизированных клинических исследований третьей фазы суммированы в недавнем метаанализе: отмечается безопасное снижение уровня ХС ЛНП у лиц с АССЗ и СГХС на 50–58%, снижение относительного риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на 26% за 18 месяцев применения (для всего курса понадобилось 4 инъекции) [11].

Инклисиран, наряду с алирокумабом и эволокумабом, может использоваться с целью первичной и вторичной профилактики АССЗ, а также у пациентов с непереносимостью статинов для достижения целевого уровня ХС ЛНП.

Алгоритм лечения гипертриглицеридемии видоизменился. Несмотря на то что в США и Европе ведущим средством для контроля является особая форма эйкозопентаеновой кислоты в дозировке 4 г/сут, у нас с равной степенью доказательности могут использоваться фенофибрат и лекарственный препарат омега-3 ПНЖК в дозах от 1 до 4 г/сут, причем оптимальный уровень ТГ для всех лиц признается менее 1,7 ммоль/л.

Отдельно прописано ведение нарушений липидного обмена у таких групп пациентов, как: женщины, острый коронарный синдром и операции реваскуляризации, цереброваскулярная патология, семейная гиперхолестеринемия, пожилой возраст, хроническая болезнь почек, сахарный диабет. Для последних представлены также современные классы противодиабетических средств. Среди экстракорпоральных методов коррекции тяжелых дислипидемий следует отдавать предпочтение не плазмаферезу и плазмасорбции, а липидной (каскадной) плазмофильтрации и иммуносорбции ЛНП.

Подводя итог, нужно сказать, что национальные рекомендации по нарушениям липидного обмена 2023 года в сжатой и хорошо иллюстрированной

форме отражают многолетний труд ведущих российских экспертов различных специальностей, передовой мировой опыт и самые последние достижения медицины, направленные на продление жизни человека за счет идеального контроля факторов риска атеросклероза и обуздания прогрессирования атеросклеротического системного процесса. Внедрение и исполнение данного документа в реальную клиническую практику позволит существенно повлиять на темпы смертности от болезней системы кровообращения в России в среднесрочной перспективе.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

Благодарность

Авторы выражают благодарность коллективу, работавшему над созданием представленных рекомендаций.

The authors express their gratitude to the team that worked on the creation of the presented recommendations.

Список литературы / References

1. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016;19(1):15-23. In Russian. (Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубаева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15-23). doi: 10.17116/profmed201619115-23.
2. Ezbov MV, Shalnova SA, Yarovaya EB, Kutsenko VA, Evstifeeva SE, Metelskaya VA, et al. Lipoprotein(a) in an adults sample from the Russian population: distribution and association with atherosclerotic cardiovascular diseases. *Archives of Medical Science*. 2021 doi: 10.5114/aoms/131089.
3. Ezbov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansbeles AA, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. In Russian. (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелев А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараиш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галавич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Еришова А.И., Иртыга О.Б., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Ткачева О.Н., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.EDN YVZOWJ
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

5. Shalnova SA, Metelskaya VA, Kutsenko VA, Yarovaya EB, Kapustina AV, Muromtseva GA, et al. Cholesterol that is not part of high-density lipoprotein: a modern benchmark for assessing lipid metabolism disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(4):366-375. In Russian. (Шальнова С.А., Метельская В.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Свинин Г.Е., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Евстифеева С.Е., Вилков В.Г., Барбараши О.Л., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Калачикова О.Н., Кулакова Н.В., Ротарь О.П., Трубаева И.А., Дуляков Д.В., Либис Р.А., Викторова И.А., Редько А.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., Шляхто Е.В., Дранкина О.М. Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(4):366-375. doi: 10.20996/1819-6446-2022-07-01.
6. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.
7. Balakhonova TV, Ersbova AI, Ezbov MV, Barbarash OL, Bershtein LL, Bogachev VYu, et al. Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian experts. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3333. In Russian. (Балахонова Т.В., Еришова А.И., Ежов М.В., Барбараши О.Л., Берштейн Л.Л., Богачев В.Ю., Воевода М.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Дуляков Д.В., Имаев Т.Э., Коновалов Г.А., Космачева Е.Д., Лобастов К.В., Митькова М.Д., Никифоров В.С., Ротарь О.П., Сучков И.А., Явелов И.С., Митьков В.В., Акчурин Р.С., Дранкина О.М., Бойцов С.А. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3333. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3333.EDN WLJEHZ.
8. Ray KK, Ference BA, Süverin T, Blom D, Nicholls SJ, Shiba MH, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob Heart*. 2022;17(1):75. doi: 10.5334/gb.1154.
9. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P, Bray S, Kiru G, 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):1279-1289. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
10. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022;43(8):830-833. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.
11. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, et al.; ORION Phase III investigators. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2023;44(2):129-138. doi: 10.1093/eurheartj/ehac594.

Роль дисфункции митохондрий в патогенезе воспалительных заболеваний и атеросклероза

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0002

© Т.В. Толстик¹, Т.В. Кириченко^{1,2}, А.И. Богатырева¹, Ю.В. Маркина¹, А.М. Маркин^{1,3}, С.Г. Козлов²

¹ ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского», Москва

² ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

³ ФГАОУ «Российский университет дружбы народов», Москва

Абстракт

В настоящее время дисфункция митохондрий рассматривается как один из ключевых факторов в возникновении и прогрессировании метаболических и воспалительных заболеваний, и, в частности, в патогенезе атеросклероза. Митохондрии образуют в клетке однородную сеть, в которой в норме непрерывно происходят процессы деления, слияния и митофагии. Нарушение баланса этих процессов приводит к дисфункции митохондрий и развитию патологических состояний. Метаболические изменения в митохондриях влияют на различные биологические процессы в организме, в частности, контролируют образование и дифференцировку моноцитов, являющихся ключевыми клетками в патогенезе воспаления. Молекулярные механизмы, лежащие в основе регуляции процессов митохондриальной динамики в моноцитах изучены недостаточно. В этом обзоре мы постарались подробно рассмотреть процессы, происходящие в митохондриях в норме и в условиях патологии, а также обсудить возможности разработки новых диагностических и терапевтических стратегий в отношении заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет дисфункция митохондрий.

Ключевые слова: митохондрии, воспаление, воспалительные заболевания, моноциты.

Для цитирования: Толстик Таисия Владимировна – ORCID 0000–0002–2897–4777; Кириченко Татьяна Владимировна – ORCID 0000–0002–2899–9202; Богатырева Анастасия Ильинична – ORCID 0000–0002–1188–1945; Маркина Юлия Владимировна – ORCID 0000–0002–3781–6340; Маркин Александр Михайлович – ORCID 0000–0002–6649–7924; Козлов Сергей Геннадьевич – ORCID 0000–0001–8800–1670. Роль дисфункции митохондрий в патогенезе воспалительных заболеваний и атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;3(52):10–17. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0002

The role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of inflammatory diseases

T.V. Tolstik¹, T.V. Kirichenko^{1,2}, A.I. Bogatyreva¹, Yu.V. Markina¹, A.M. Markin^{1,3}, S.G. Kozlov²

¹ Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

² Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Currently, mitochondrial dysfunction is considered as one of the key factors in the occurrence and progression of metabolic and inflammatory diseases, and, in particular, in the pathogenesis of atherosclerosis. Mitochondria form a homogeneous network in the cell, in which the processes of fission, fusion and mitophagy normally occur continuously. The imbalance of these processes leads to mitochondrial dysfunction and the development of pathological conditions. Metabolic changes in mitochondria affect various biological processes in the organism, in particular, they control the formation and differentiation of monocytes, the key cells in the pathogenesis of inflammation. The molecular mechanisms underlying the regulation of mitochondrial dynamics in monocytes are not well understood. In this review, we tried to consider in detail the processes occurring in mitochondria in normal and pathological conditions, as well

as to discuss the possibilities of developing new diagnostic and therapeutic strategies for diseases in which pathogenesis the mitochondrial dysfunction plays an important role

Keywords. Carotid plaque; acute coronary syndrome; secondary prevention of MACE.

For citation: Tolstik Taisiya Vladimirovna – ORCID 0000–0002–2897–4777; Kirichenko Tatyana Vladimirovna – ORCID 0000–0002–2899–9202; Bogatyreva Anastasia Ilyinichna – ORCID 0000–0002–1188–1945; Yulia Vladimirovna Markina – ORCID 0000–0002–3781–6340; Markin Alexander Mikhailovich – ORCID 0000–0002–6649–7924; Kozlov Sergey Gennadievich – ORCID 0000–0001–8800–1670. The role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of inflammatory diseases. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;3(52):10–17. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0002.

Received/Поступила: 04.04.2023

Review received/Рецензия получена: 19.04.2023

Accepted/Принята в печать: 21.04.2023

Введение

В настоящее время хроническое системное воспаление рассматривается как основной патогенетический механизм, лежащий в основе развития атеросклероза и заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, таких как ожирение и сахарный диабет [1, 2]. Циркулирующие моноциты являются ключевыми клетками воспалительного процесса, которые в ответ на стимулы рекрутируются в сосудистую стенку и жировую ткань, дифференцируются в макрофаги и секретируют медиаторы воспаления [3, 4]. В процессах регуляции метаболизма центральную роль играют митохондрии, которые участвуют в окислении глюкозы, биосинтезе жирных кислот, регуляции сигнальных путей, дифференцировке иммунных клеток, продукции активных форм кислорода (АФК), активации клеток, выживании клеток и во многих формах гибели клеток, таким образом контролируя и оказывая глубокое влияние на многочисленные биологические процессы [5]. Митохондрии обладают способностью делиться посредством митохондриального деления и сливаться посредством митохондриального слияния. Баланс между делением и слиянием митохондрий, который называют динамикой митохондрий, регулирует многие клеточные функции, в том числе в моноцитах/макрофагах, в которых деление митохондрий в первую очередь связано с воспалительными реакциями и метаболической адаптацией [6]. Выявлено, что дисфункция митохондрий в сочетании с изменением их количества лежит в основе патогенеза ожирения и инсулинорезистентности и тесно связана с процессами воспаления [7]. Любое нарушение, которое изменяет баланс между делением и слиянием, может привести к накоплению поврежденных и дисфункциональных органелл. Митофагия, избирательное удаление поврежденных митохондрий, считается одним из основных процессов контроля качества функционирования митохондрий [8]. При нарушении митофагии происходит длительное накопление поврежденных

митохондрий, которое сопровождается накоплением кислородных радикалов и окислительным стрессом, а также синтезом и секрецией провоспалительных цитокинов, стимулирующих развитие прогрессирующего воспаления. В данном обзоре мы попытались обобщить данные о механизмах, происходящих в митохондриях моноцитов при воспалительных и метаболических нарушениях.

Митохондрии в различных субпопуляциях моноцитов в норме и при патологии

Ключевую роль в воспалительном ответе играют моноциты, которые выполняют фагоцитарную, антигенпрезентирующую и секреторную функции. Моноциты человека классифицируют по наличию и относительному количеству двух поверхностных маркеров: CD14, рецептора липополисахарида, и CD16, рецептора Fc-фрагмента III типа иммуноглобулина G. Выделяют следующие субпопуляции моноцитов: классические (CD14++CD16–), составляющие основную часть циркулирующих моноцитов, около 85%, неклассические (CD14+CD16+) и переходные (CD14+CD16++), составляющие около 5% и 10% соответственно [9]. Моноциты, экспрессирующие и CD14, и CD16 являются более зрелыми, поскольку они также экспрессируют другие поверхностные маркеры, обычно присутствующие в тканевых макрофагах. Все три субпопуляции моноцитов различаются как фенотипически, так и функционально, их соотношение может меняться по мере развития воспалительного ответа. До сих пор неизвестно, существуют ли промежуточные моноциты как отдельная подгруппа или они представляют собой просто переходные стадии между классическими и неклассическими моноцитами.

Митохондрии отвечают за многие метаболические процессы внутри клетки, их основной функцией является продукция АТФ в процессе окислительного фосфорилирования. В результате утечки электронов в митохондриальный матрикс и межмембранное пространство образуются супероксиды, которые накапливаются и вызывают

окислительное повреждение ДНК, белков, липидов, что приводит к повреждению тканей. Супероксиды, образующиеся в митохондриальном матриксе, особенно опасны из-за близости к митохондриальной ДНК [10]. Стимуляция моноцитов микробными лигандами, такими как липополисахарид (ЛПС), пептидогликан или β -глюкан, перепрограммирует их метаболизм для поддержки повышенных физиологических потребностей, необходимых для создания противовоспалительного ответа, индуцируя нарушение цикла Кребса в митохондриях, повышенный гликолиз и накопление метаболитов в клетках. Помимо метаболических изменений, провоспалительная стимуляция приводит к изменению формы митохондрий, что способствует увеличению мембранного потенциала, накоплению сукцината и дальнейшему нарушению гликолиза, в результате чего увеличивается продукция активных форм кислорода (АФК) в митохондриях, и продукция провоспалительных цитокинов моноцитами. Интересно также отметить, что баланс энергетического обмена в моноцитах с возрастом изменяется от окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу. Было показано, что моноциты неклассического типа демонстрируют наиболее высокий уровень базальной секреции провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , в ответ на стимуляцию ЛПС, а их количество увеличивается с возрастом, что может быть ассоциировано с возрастными воспалительными заболеваниями, в частности, с атеросклерозом. Кроме того, в данной субпопуляции было обнаружено снижение мембранного потенциала митохондрий, повышенная продукция АФК и укорочение теломер по сравнению с классическими моноцитами [11]. В другом исследовании было показано, что стимуляция ЛПС моноцитов вызывает изменения в морфологии митохондрий, а именно длина митохондрий становилась намного короче после 2 часов обработки ЛПС, что указывает на ЛПС-индуцированную фрагментацию митохондрий [12]. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что уровень деполяризации митохондрий в организме может быть связан с различными патологиями, которые характеризуются воспалительными и метаболическими нарушениями вследствие изменения структуры и функций митохондрий. Снижение митохондриального потенциала приводит к уменьшению резервной дыхательной способности. Таким образом, метаболическая приспособленность пожилых моноцитов, по-видимому, нарушена из-за сниженного митохондриального дыхательного резерва и ограниченной способности использовать дополнительную глюкозу [13]. Все эти данные указывают на ключевую роль митохондрий в функционировании моноцитов и формировании ответа на воздействие чужеродных агентов.

Обнаружены различия в метаболизме глюкозы в моноцитах/макрофагах различных фенотипов в зависимости от их активации. Активация

макрофагов с помощью ЛПС индуцирует классически активированный (M1) провоспалительный фенотип макрофагов, в которых наблюдается усиление гликолиза и нарушение цикла Кребса для поддержания клеточного метаболизма и продукции цитокинов. Стимуляция макрофагов ИЛ-4 приводит к активации альтернативного (M2) фенотипа противовоспалительных макрофагов, при этом клетки используют окисление жирных кислот и окислительное фосфорилирование для клеточного метаболизма и производства АТФ [14]. Метаболизм липидов играет важную роль в активации макрофагов. Альтернативная активация макрофагов по фенотипу M2 индуцирует поглощение и окисление жирных кислот и митохондриальный биогенез, то есть увеличение количества и размера митохондрий [15].

Регуляция процессов митохондриальной динамики

Митохондриальная динамика регулирует структуру митохондриальной сети, которая зависит от метаболических потребностей клетки. Динамика митохондриальной сети зависит от баланса между слиянием и делением митохондрий, которые регулируются специфическими белками, определяющими морфологию и ультраструктуру митохондрий [16]. Статус развития клетки, метаболизм и микроокружение могут нарушать баланс между этими процессами. Как и в других клетках организма, регуляция функций макрофагов во многом зависит от митохондриальной динамики [17]. Митохондрии контролируют метаболические программы, регулирующие дифференцировку иммунных клеток, в том числе макрофагов, обеспечивая образование предшественников для синтеза макромолекул и посттрансляционных модификаций, а также АТФ в результате окисления питательных веществ. Макрофаги M1 содержат фрагментированные митохондрии из-за увеличения митохондриального деления, вызванного активацией родственного динамину белка 1 (DRP1), что приводит к усилению гликолиза [18]. Макрофаги M2 имеют удлинённые митохондрии с высоким уровнем окисления жирных кислот и окислительного фосфорилирования из-за слияния митохондрий [19]. Таким образом, макрофаги M1 проявляют больше признаков активной митофагии, чем макрофаги M2.

Процессы слияния митохондрий регулируются белком Misato, кодируемым геном MSTO1, который экспрессируется во всех клетках. Он локализован как на внешней митохондриальной мембране, так и в цитоплазме [20]. Слияние митохондрий включает слияние внешней и внутренней митохондриальных мембран. Во время апоптоза образуются большие поры BAX/BAK, которые позволяют митохондриальной ДНК получать доступ к цитозолю, однако в норме BAX/BAK-зависимая активация



каспазы быстро разрушает умирающие клетки, чтобы предотвратить воспалительные реакции, но при патологии митохондрий расширение пор BAX/BAK на внешней мембране митохондрий во время апоптоза позволяет вытеснять внутреннюю мембрану митохондрий в цитозоль и ее пермеабиллизацию для нуклеотидов [21]. Слияние внешней митохондриальной мембраны регулируется митофузином 1 (MFN1) и митофузином 2 (MFN2) [22]. Misato (MSTO1) взаимодействует с внешней митохондриальной мембраной и способствует слиянию митохондрий [23]. Слияние внутренней митохондриальной мембраны опосредуется белком 1 атрофии зрительного нерва (OPA1), который экспрессируется в различных изоформах посредством альтернативного сплайсинга и расщепления протеазами. Слияние внутренней и внешней митохондриальных мембран происходит почти одновременно, что позволяет митохондриям обмениваться своим содержимым, и этот процесс также защищает дисфункциональные митохондрии от митофагии [24,25]. Дефицит MFN1 и MFN2 приводит к уменьшению слияния митохондрий, MFN2 также контролирует клеточный апоптоз и митохондриальную аутофагию [25]. Таким образом, слияние митохондрий способствует расширению митохондриальных сетей, что дает преимущество клеткам при высоких энергетических затратах, а нарушение слияния митохондрий приводит к митохондриальной дисфункции.

Митохондриальное деление регулируется белком, родственником динамину 1 (DRP1), который локализован в цитозоле и образует кольцообразную структуру вокруг митохондрий путем самосборки, а для его закрепления во внешней митохондриальной мембране требуются специфические адапторные белки [26]. Эти адапторные белки включают белок деления (FIS1), митохондриальный фактор деления (MFF), митохондриальный фактор элонгации 1 (MIEF1/MID51) и митохондриальный фактор элонгации 2 (MIEF2/MID49) [27]. Опосредованное DRP1 деление митохондрий необходимо фагоцитам для удаления апоптотических клеток, что снижает некроз и воспаление [28]. Процесс деления митохондрий играет ключевую роль в клеточном делении, поскольку образующиеся дочерние клетки имеют такое же количество митохондрий, как и материнские.

Митохондриальный транспорт способствует субклеточной локализации митохондрий, что важно для обеспечения распределения митохондрий во время клеточного деления и поддержания энергетических потребностей всех типов клеток. Митохондриальный транспорт осуществляется через микротрубочки и актиновые филаменты в цитоплазме клеток [29]. Для движения митохондрий необходимы моторные белки миозин, кинезин и динеин, которые связывают белки внешней митохондриальной мембраны со структурами цитоскелета, образуя комплекс [30].

Деление митохондрий облегчает их перемещение, поскольку в цитоплазме мелкие и фрагментированные митохондрии транспортируются лучше, чем крупные и слитые [31].

Роль митохондриальной динамики при воспалительных и метаболических заболеваниях

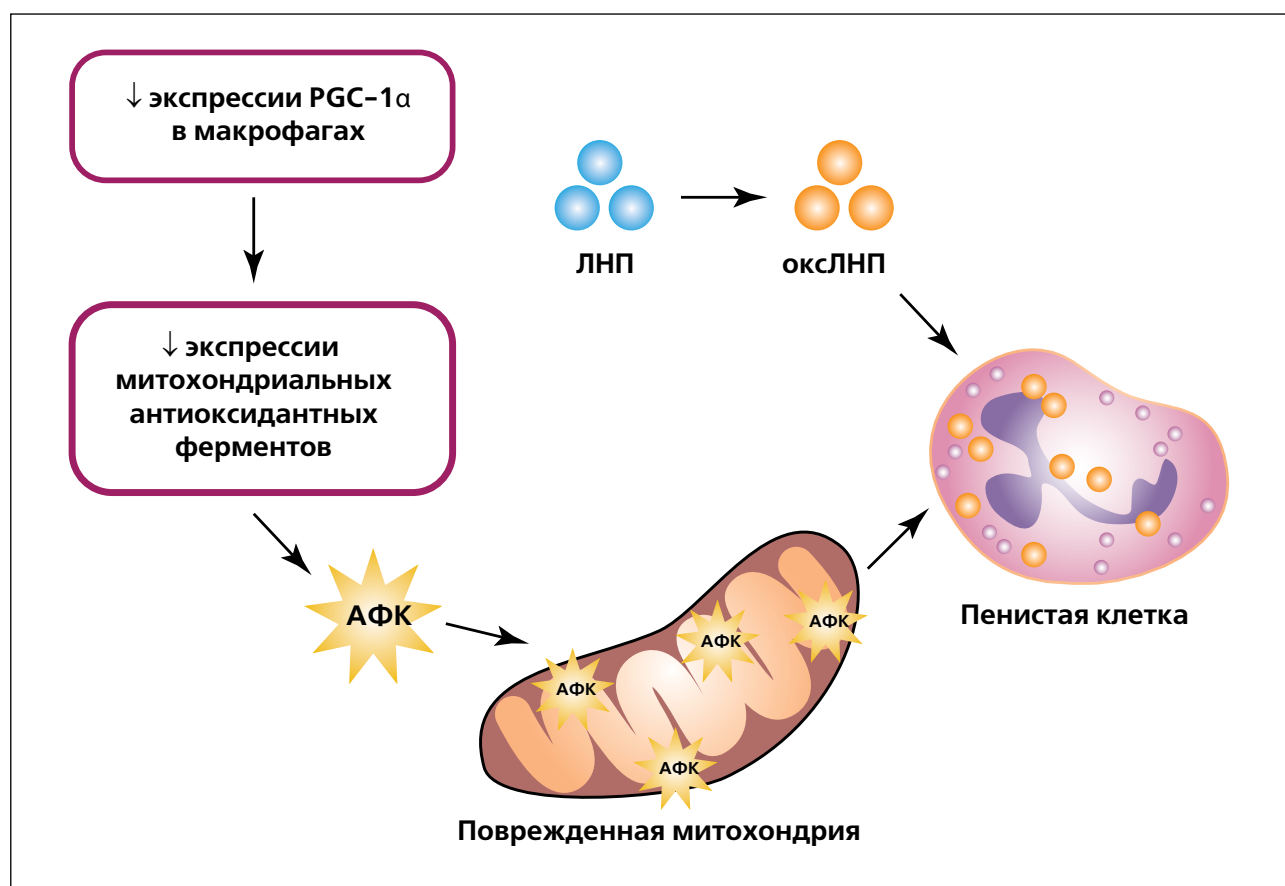
Нарушения митохондриального метаболизма, который регулируется митохондриальными белками OPA1 и DRP1 в различных тканях, приводят к развитию воспалительных и метаболических заболеваний [32]. Кардиометаболические заболевания характеризуются дисфункцией митохондрий, высокой продукцией активных форм кислорода, усилением воспалительной реакции и низким уровнем АТФ, обусловленными нарушением митохондриальной динамики и митофагии. В исследованиях показано, что диета с высоким содержанием жиров и/или сахарозы может привести к инсулинорезистентности и связана с митохондриальной дисфункцией [33]. При ожирении адипоциты играют важную роль в уравновешивании метаболического гомеостаза в ответ на избыток энергии, при котором в митохондриях наблюдается снижение эффективности производства АТФ и повышение высвобождения АФК [34]. Длительное воздействие окислительного стресса приводит к окислительному повреждению ДНК, вызывая митохондриальную дисфункцию, нарушение процессов слияния и деления, что в конечном итоге приводит к порочному кругу, вызывающему накопление липидов в результате нарушения цикла трикарбоновых кислот и β -окисления, а также резистентность к инсулину [35]. Митофагия удаляет поврежденные митохондрии, сохраняя при этом нормальный митохондриальный гомеостаз, который смещается при нарушении митофагии, так как нефункционирующие митохондрии не могут быть удалены, что способствует усилению окислительного стресса и повреждению нормальных митохондрий. Многочисленные исследования демонстрируют ключевую роль митохондриальной дисфункции в формировании хронического воспаления, в том числе при атеросклерозе. Так, мутации DRP1 приводят к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний посредством таких механизмов, как дисфункция эндотелия, ишемия-реперфузия миокарда, сердечная недостаточность [36]. Делеция митофузина 2 (MFN2), который регулирует слияние внешней мембраны митохондрий вместе с митофузином 1 (MFN1) в печени и скелетных мышцах мышей, может способствовать фрагментации митохондриальных сетей, что приводит к непереносимости глюкозы и усилению печеночного глюконеогенеза [37]. В бурой жировой ткани делеция MFN2 ремоделирует митохондриальную дисфункцию и повышает чувствительность к инсулину и предрасположенность к ожирению

[38]. Было обнаружено, что экспрессия MFN2 значительно снижается при наличии атеросклероза у мышей ApoE^{-/-} и также участвует в патогенезе атеросклероза, регулируя пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [39]. Таким образом, MFN2 играет важную регуляторную роль в патогенезе ожирения, атеросклероза и сахарного диабета 2 типа. Дефицит OPA1 нарушает баланс митохондриального слияния и деления и влияет на снижение окислительного фосфорилирования, тем самым усиливая окисление жирных кислот и снижая расход энергии. На мышинной модели было показано, что экспрессия OPA1 снижается в эндотелиальных клетках в областях сосудов, где происходит нарушение ламинарного тока крови, традиционно более подверженных развитию атеросклеротических

поражений, что сопровождается уменьшением длины митохондрий и увеличением числа делений митохондрий в эндотелиоцитах [40].

Многочисленные белковые соединения регулируют изменение митохондриальной структуры и биоэнергетики, которые усиливают митохондриальную дисфункцию, способствуя развитию воспаления и воспалительной гибели клеток. В частности, коактиватор 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, гамма (PGC-1 α) играет важную роль в митохондриальном биогенезе, регулируя гены, участвующие в окислении жирных кислот и окислительном фосфорилировании (рис. 1). PGC-1 α экспрессируется в эндотелиальных клетках, вызывая увеличение экспрессии митохондриальных антиоксидантных

Рисунок 1. Роль коактиватора 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, гамма (PGC-1 α) в атерогенезе



ферментов [41]. Кроме того, было показано, что PGC-1 α также обнаружен в макрофагах атеросклеротической бляшки. Показано, что сверхэкспрессия PGC-1 α при обработке конъюгированной линолевой кислотой предотвращает развитие пенистых клеток, препятствуя захвату окисленных липидов макрофагами. Соответственно, снижение экспрессии PGC-1 α может привести к митохондриальной дисфункции и образованию пенистых клеток за счет увеличения продукции АФК и снижения действия антиоксидантов [42]. Кроме того, на функцию мито-

хондрий могут отрицательно влиять окисленные липопротеиды низкой плотности (оксЛНП) и АФК. Поврежденные митохондрии выделяют активные формы кислорода, кардиолипид и митохондриальную ДНК, действие которых приводит к воспалению за счет повышенной продукции провоспалительных цитокинов. Таким образом, нарушение митохондриальной функции в моноцитах/макрофагах приводит к развитию хронических воспалительных заболеваний, в частности к атеросклерозу [43].



Нарушения митохондриальной динамики моноцитов как потенциальная диагностическая и терапевтическая мишень

В связи с высокой распространенностью заболеваний, связанных с хроническим воспалением и нарушением метаболизма, важным аспектом является разработка подходов к их диагностике. Так как в возникновении данных патологий ключевую роль играет нарушение митохондриальной динамики, необходимо создание подходов, нацеленных на патологически измененные клетки и, в частности, клеточные органеллы. Одним из ярких примеров является использование фотосенсибилизации, при которой фотосенсибилизирующий агент накапливается избирательно. Избирательность может быть следствием повреждения митохондриального генома. Фототерапия в настоящий момент может рассматриваться в качестве медицины будущего, которая представляет собой не только диагностический подход, но и может быть эффективным средством субклеточной терапии, в том числе на митохондриальном уровне [44]. Уровень мтДНК играет важную роль в правильном функционировании митохондрий, а его изменения могут усилить окислительный стресс и вызвать воспаление. Изменения уровня мтДНК наблюдаются в мононуклеарных клетках периферической крови и могут быть использованы в качестве маркера патологических процессов в тканях [45].

Поддержание функции митохондрий является эффективным методом лечения поврежденных тканей и может облегчить клинические проявления заболеваний. Митохондрии могут быть важной мишенью для разработки новых лекарств от сердечно-сосудистых заболеваний, и они являются частью многообещающей стратегии лечения атеросклероза и метаболических заболеваний, включая ожирение, путем модуляции митохондрий [46,47]. В частности, митохондриальные антиоксиданты являются потенциальными терапевтическими агентами, оказывающими положительный эффект на митохондриальную функцию. В настоящее время митохондриальные антиоксиданты находятся на доклинических и клинических стадиях испытаний [48]. Так, исследования растительного препарата илексгенина А показали, что он ингибирует экспрессию DRP1 и чрезмерное деление митохондрий, снижает выработку АФК и воспалительных факторов, тем самым оказывая положительное влияние на функции эндотелия и уменьшая воспаление при атеросклерозе [49].

Заключение

Таким образом, митохондрии образуют динамическую сеть, которая взаимодействует со всеми клеточными компонентами и участвует в организации различных физиологических процессов и клеточных ответов на повреждающие факторы. В данном обзоре мы попытались показать, что изменения в функции митохондрий вносят основной вклад в развитие воспалительных и метаболических нарушений, приводящих к формированию атеросклеротических поражений. Правильная митохондриальная динамика необходима для поддержания нормальных функций митохондрий и гомеостаза в клетке. Необходимо понимание и уточнение причинно-следственных связей, лежащих в основе механизмов метаболических и воспалительных заболеваний, и в частности атеросклероза, для дальнейшего прогресса в их диагностике и лечении. Контроль над механизмами, регулирующими динамику митохондрий, может предотвратить их повреждение. Таким образом, нарушения митохондриальной динамики могут служить хорошей диагностической мишенью для выявления начальных стадий хронических и метаболических заболеваний, в основе механизмов которых лежат нарушения функций митохондрий. Особое внимание, на наш взгляд, следует уделить изучению и разработке терапии этих патологий на основе препаратов, влияющих на митохондрии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, Грант №22 – 15 – 00134.

Financing

This work was supported by the Russian Science Foundation, grant no. 22-15-00134.

Список литературы / References

1. Barbu E, Popescu MR, Popescu AC, Balanescu SM. Inflammation as a precursor of atherothrombosis, diabetes and early vascular aging. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):963. doi:10.3390/ijms23020963.
2. Karpov AM, Rvacheva AV, Shogenova MH, Zhetisheva RA, Masenko VP, Naumov VG. Immunoinflammatory mechanisms of atherosclerosis: modern concepts. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2014;1(14):25-30. In Russian. (Карпов А.М., Рвачева А.В., Шогенова М.Х., Жетишева Р.А., Масенко В.П., Наумов В.Г. Современные представления об иммуновоспалительных механизмах атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2014;1(14):25-30).
3. Amar J, Perez L, Burcelin R, Chamontin B. Arteries, inflammation and insulin resistance. *J Hypertens Suppl.* 2006;24(5):S18-S20. doi: 10.1097/01.bjh.0000240042.50838.61.
4. Nozadze DN, Rvacheva AV, Kaznacheeva EI, Sergienko IV. Monocytes in the development and destabilization of atherosclerotic plaques. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2012;3(8):25-36. In Russian. (Нозадзе Д.Н., Рвачева А.В., Казначеева Е.И., Сергиенко И.В. Моноциты в развитии и дестабилизации атеросклеротической бляшки. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2012;3(8):25-36).
5. Breda CNS, Davanzo GG, Basso PJ, Saraiva Cmara, NO, Moraes-Vieira PMM. Mitochondria as central hub of the immune system. *Redox Biol.* 2019;26:101255. doi:10.1016/j.redox.2019.101255.
6. Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, Scorrano L. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(4):204-224. doi: 10.1038/S41580-020-0210-7.
7. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165838. doi: 10.1016/J.BBADIS.2020.165838.
8. Poznyak AV, Nikiforov NG, Wu WK, Kirichenko TV, Orekhov AN. Autophagy and mitophagy as essential components of atherosclerosis. *Cells.* 2021;10(2):443. doi: 10.3390/CELLS10020443.
9. Amengual J, Barrett TJ. Monocytes and macrophages in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2019;30(5):401-408. doi: 10.1097/MOL.0000000000000634.
10. Groh LA, Riksen NP. Macrophage mitochondrial superoxides as a target for atherosclerotic disease treatment. *Int J Biochem Cell Biol.* 2020;129:105883. doi: 10.1016/J.BIOCEL.2020.105883.
11. Ong SM, Hadadi E, Dang TM, Yeap WH, Tan CTY, Ng TP et al. The pro-inflammatory phenotype of the human non-classical monocyte subset is attributed to senescence. *Cell Death Dis.* 2018;9(3):266. doi: 10.1038/S41419-018-0327-1.
12. Zuo H, Wan Y. Metabolic reprogramming in mitochondria of myeloid cells. *Cells.* 2019;9(1):5. doi: 10.3390/CELLS9010005.
13. Thorp EB. Mitochondrial indigestion after lipid scavenging. *Circ Res.* 2019;125(12):1103-1105. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316200.
14. Stunault MI, Bories G, Guinamard RR, Ivanov S. Metabolism plays a key role during macrophage activation. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:2426138. doi: 10.1155/2018/2426138.
15. Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, Zhang L, Smith KL, Morel CR et al. Oxidative metabolism and PGC-1beta attenuate macrophage-mediated inflammation. *Cell Metab.* 2006;4(1):13-24. doi: 10.1016/J.CMET.2006.05.011.
16. Quintana-Cabrera R, Scorrano L. Determinants and Outcomes of Mitochondrial Dynamics. *Mol Cell.* 2023;83(6):857-876. doi: 10.1016/J.MOLCEL.2023.02.012.
17. Afroz SF, Raven KD, Lawrence GMEP, Kapetanovic R, Schroder K, Sweet, MJ. Mitochondrial dynamics in macrophages: divide to conquer or unite to survive? *Biochem Soc Trans.* 2023;51(1):41-56. doi: 10.1042/BST20220014.
18. Gao Z, Li Y, Wang F, Huang T, Fan K, Zhang Y, et al. Mitochondrial dynamics controls anti-tumour innate immunity by regulating chip-irf1 axis stability. *Nat Commun.* 2017;8(1):1805. doi: 10.1038/S41467-017-01919-0.
19. Rambold AS, Pearce EL. Mitochondrial dynamics at the interface of immune cell metabolism and function. *Trends Immunol.* 2018;39(1):6-18. doi: 10.1016/J.IT.2017.08.006.
20. Kimura M, Okano Y. Human Misato regulates mitochondrial distribution and morphology. *Exp Cell Res.* 2007;313(7):1393-1404. doi: 10.1016/J.YEXCR.2007.02.004.
21. Galluzzi L, Vanpouille-Box C. BAX and BAK at the gates of innate immunity. *Trends Cell Biol.* 2018;28(5):343-345. doi: 10.1016/J.TCB.2018.02.010.
22. Bultbuis EP, Adjobo-Hermans MJW, Willems PHGM, Koopman WJH. Mitochondrial morphofunction in mammalian cells. *Antioxid Redox Signal.* 2019;30(18):2066-2109. doi: 10.1089/ARS.2018.7534.
23. Gal A, Balicza P, Weaver D, Naghdi S, Joseph SK, Vornai P, et al. MSTO1 is a cytoplasmic pro-mitochondrial fusion protein, whose mutation induces myopathy and ataxia in humans. *EMBO Mol Med.* 2017;9(7):967-984. doi: 10.15252/EMMM.201607058.
24. Böckler S, Chelius X, Hock N, Klecker T, Wolter M, Weiss M, et al. Fusion, fission, and transport control asymmetric inheritance of mitochondria and protein aggregates. *J Cell Biol.* 2017;216(8):2481-2498. doi: 10.1083/JCB.201611197.
25. Xia Y, Zhang X, An P, Luo J, Luo Y. Mitochondrial homeostasis in VSMCs as a central hub in vascular remodeling. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3483. doi: 10.3390/IJMS24043483.
26. Zeribun M, Sukumaran S, Qvit N. The Drp1-mediated mitochondrial fission protein interactome as an emerging core player in mitochondrial dynamics and cardiovascular disease therapy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5785. doi: 10.3390/IJMS24065785.
27. Qin L, Xi S. The role of mitochondrial fission proteins in mitochondrial dynamics in kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14725. doi: 10.3390/IJMS232314725.
28. Wu NN, Zhang Y, Ren J. Mitophagy, mitochondrial dynamics, and homeostasis in cardiovascular aging. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:9825061. doi: 10.1155/2019/9825061.

29. Shab M, Chacko LA, Joseph JP, Ananthanarayanan V. Mitochondrial dynamics, positioning and function mediated by cytoskeletal interactions. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(8):3969-3986. doi: 10.1007/S00018-021-03762-5.
30. Kruppa AJ, Buss F. Motor proteins at the mitochondria-cytoskeleton interface. *J Cell Sci.* 2021;134(7):jcs226084. doi: 10.1242/JCS.226084.
31. Saxton WM, Hollenbeck PJ. The axonal transport of mitochondria. *J Cell Sci.* 2012;125(Pt 9):2095-2104. doi: 10.1242/JCS.053850.
32. Lin J, Duan J, Wang Q, Xu S, Zhou S, Yao K. Mitochondrial dynamics and mitophagy in cardiometabolic disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:917135. doi: 10.3389/FCVM.2022.917135.
33. Skuratovskaia D, Komar A, Vulf M, Litvinova L. Mitochondrial destiny in type 2 diabetes: the effects of oxidative stress on the dynamics and biogenesis of mitochondria. *PeerJ.* 2020;8:e9741. doi: 10.7717/PEERJ.9741.
34. Jackisch L, Murphy AM, Kumar S, Randeve H, Tripathi G, McTernan PG. Tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress mediates mitochondrial dysfunction in human adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):dgaa258. doi: 10.1210/CLINEM/DGAA258.
35. Lefranc C, Friederich-Persson M, Palacios-Ramirez R, Cat AND. Mitochondrial oxidative stress in obesity: role of the mineralocorticoid receptor. *J Endocrinol.* 2018;238(3):R143-R159. doi: 10.1530/JOE-18-0163.
36. Morales PE, Arias-Durón C, Ebalos-Guajardo Y, Aedo G, Verdejo HE, Parra V, et al. Emerging role of mitophagy in cardiovascular physiology and pathology. *Mol Aspects Med.* 2020;71:100822. doi: 10.1016/J.MAM.2019.09.006.
37. Bach D, Naon D, Pich S, Soriano FX, Vega N, Rieusset J, et al. Expression of Mfn2, the charcot-marie-tooth neuropathy type 2A gene, in human skeletal muscle effects of type 2 diabetes, obesity, weight loss, and the regulatory role of tumor necrosis factor and interleukin-6. *Diabetes.* 2005;54(9):2685-2693. doi: 10.2337/DIABETES.54.9.2685.
38. Mahdavian K, Benador IY, Su S, Gharakhanian RA, Stiles L, Trudeau KM, et al. Mfn2 deletion in brown adipose tissue protects from insulin resistance and impairs thermogenesis. *EMBO Rep.* 2017;18(7):1123-1138. doi: 10.15252/EMBR.201643827.
39. Sorianello E, Soriano FX, Fernández-Pascual S, Sancho A, Naon D, Vila-Caballer M, et al. The promoter activity of human Mfn2 depends on Sp1 in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res.* 2012;94(1):38-47. doi: 10.1093/CVR/CVS006.
40. Chebaitly A, Guibot AL, Proux C, Grimaud L, Aurriure J, Legouriellec B, et al. Altered mitochondrial Opa1-related fusion in mouse promotes endothelial cell dysfunction and atherosclerosis. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(6):1078. doi: 10.3390/ANTIOX11061078.
41. Liu R, Jin P, Yu L, Wang Y, Han L, Shi T, Li X. Impaired mitochondrial dynamics and bioenergetics in diabetic skeletal muscle. *PLoS One.* 2014;9(3):e92810. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0092810.
42. Shen Y, Liu WW, Zhang X, Shi JG, Jiang S, Zheng L, et al. TRAF3 promotes ROS production and pyroptosis by targeting ULK1 ubiquitination in macrophages. *FASEB J.* 2020;34(5):7144-7159. doi: 10.1096/FJ.201903073R.
43. Mahadev Bhat S, Shrestha D, Massey N, Karriker LA, Kantbasamy AG, Charavaryamath C. Organic Dust Exposure Induces Stress Response and Mitochondrial Dysfunction in Monocytic Cells. *Histochem Cell Biol.* 2021;155(6):699-718. doi: 10.1007/S00418-021-01978-X.
44. Li Y, He M, Liu Z, Chuab C, Tang Y, Duo Y, et al. A simple strategy for the efficient design of mitochondria-targeting NIR-II phototheranostics. *J Mater Chem B.* 2023;11(12):2700-2705. doi: 10.1039/D2TB02295H.
45. Ciccarelli G, Conte S, Cimmino G, Maiorano P, Morrione A, Giordano A. Mitochondrial dysfunction: the hidden player in the pathogenesis of atherosclerosis? *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(2):1086. doi: 10.3390/IJMS24021086.
46. Zielonka J, Joseph J, Sikora A, Hardy M, Ouari O, Vasquez-Vivar J, et al. Mitochondria-targeted triphenylphosphonium-based compounds: syntheses, mechanisms of action, and therapeutic and diagnostic applications. *Chem Rev.* 2017;117(15):10043-10120. doi: 10.1021/ACS.CHEMREV.7B00042.
47. Markin AM, Markina YuV, Sukhorukov VN, Khaylov AM, Orekhov AN. The role of physical activity in the development of atherosclerotic lesions of the vascular wall. *Clin Exp. Morphol.* 2019;8(4):25-31. doi: 10.31088/CEM2019.8.4.25-31. In Russian. (Маркин А.М., Маркина Ю.В., Сухоруков В.Н., Хайлов А.М., Орехов А.Н. Роль физических нагрузок в развитии атеросклеротических поражений сосудистой стенки. Клиническая и экспериментальная морфология. 2019;8(4):25-31).
48. Kiyuna LA, Albuquerque RPE, Chen CH, Mochly-Rosen D, Ferreira JCB. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: challenges and opportunities. *Free Radic Biol Med.* 2018;129:155-168. doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2018.09.019.
49. Zhu Y, Li M, Lu Y, Li J, Ke Y, Yang J. Ilexgenin A inhibits mitochondrial fission and promote Drp1 degradation by Nrf2-induced PSMB5 in endothelial cells. *Drug Dev Res.* 2019;80(4):481-489. doi: 10.1002/DDR.21521.

Статин-ассоциированные мышечные поражения: возможные риски и потенциал фармакогенетического подхода к их предупреждению

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.01.0003

© А.А. Некрасов¹, Л.А. Луговая¹, Т.А. Некрасова¹, Е.С. Тимощенко²

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

² Городской кардиологический диспансер ГБУЗ НО ГKB №5, Нижний Новгород

Абстракт

Статины относятся к наиболее эффективным гиполипидемическим препаратам, но их прием может быть связан с побочными эффектами, включая статин-ассоциированные мышечные поражения (САМП). Новые экспериментальные данные вскрыли дополнительные и, вероятно, еще недооцененные последствия САМП в виде возможности повреждения не только скелетных мышц, но и миокарда. Такие пациенты должны стать предметом пристального внимания кардиологов, в том числе для оценки их прогноза и своевременной модификации терапии. Генотипирование может иметь высокий потенциал для выявления группы больных с большой вероятностью различных миопатических нарушений. В представленном аналитическом обзоре: 1) проводится оценка эпидемиологии, клинических и биохимических маркеров САМП, 2) представлен поиск литературных источников, подтверждающих возможность кардиальных повреждений в условиях САМП, 3) проанализирован потенциал фармакогенетики для выявления лиц с предрасположенностью к таким мышечным нарушениям.

Ключевые слова: статины, статин-ассоциированные мышечные поражения, повреждение миокарда, фармакогенетика.

Для цитирования: Некрасов Алексей Анатольевич – ORCID 0000–0003–3325–4405; Луговая Лия Александровна – ORCID 0000–0001–9920–3139; Некрасова Татьяна Анатольевна – ORCID 0000–0002–3184–8931; Тимощенко Елена Сергеевна – ORCID 0000–0003–2132–6467. Статин-ассоциированные мышечные поражения: возможные риски и потенциал фармакогенетического подхода к их предупреждению. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;3(52):18–27. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0003

Statin-associated muscle lesions: possible risks and potential of pharmacogenetic approach for their prevention

A.A. Nekrasov¹, L.A. Lugovaya¹, T.A. Nekrasova¹, E.S. Timoshchenko²

¹ FSBEI HE PRMU MOH Russia, Nizhny Novgorod, Russia

² City Cardiology Dispensary of City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Statins are related to the most effective lipid-lowering drugs but the use of them can be associated with side effects including statin-associated muscle symptoms (SAMS). New experimental data have revealed additional and probably underestimated consequences of SAMS including the possibility of damage not only to skeletal muscles but also to the myocardium. These patients need a close attention of cardiologists for the assessment of their prognosis and therapy modification. Genotyping can have a high potential to identify a group of patients with a high probability of different myopathic disorders. This review presents 1) the assessment of the epidemiological scale, clinical and biochemical markers of SAMP, 2) literature sources confirming the possibility of cardiac damage in conditions of SAMS, 3) analysis of the potential of pharmacogenetics to identify individuals with a predisposition to muscle disorders.

Keywords: statins, statin-associated muscle symptoms, myocardial injury, pharmacogenetics.

For citation: Alexey Nekrasov – ORCID 0000–0003–3325–4405; Lugovaya Liya Alexandrovna – ORCID 0000–0001–9920–3139; Nekrasova Tatyana Anatolyevna – ORCID 0000–0002–3184–8931; Timoshchenko Elena Sergeevna – ORCID 0000–0003–2132–6467. Statin-associated muscle lesions: possible risks and potential of pharmacogenetic approach for their prevention. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;3(52):10–27. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0002.

Received/Поступила: 09.09.2022

Review received/Рецензия получена: 10.01.2023

Accepted/Принята в печать: 30.01.2023

Введение

Статины относятся к эффективным и часто назначаемым гиполипидемическим препаратам, широкое применение которых имеет ключевое значение для снижения смертности пациентов с атеросклеротическими заболеваниями [1, 2]. Однако терапия статинами может быть связана с различными побочными эффектами, в том числе, с миалгией, миопатией, рабдомиолизом, сахарным диабетом, гепатотоксическими реакциями [3–6]. Хотя клинически значимые нежелательные явления (НЯ) при приеме статинов возникают редко, они могут ассоциироваться с серьезными негативными последствиями и вести к прекращению терапии пациентами без консультации с врачом, что повышает риск сердечно-сосудистых событий [7].

Статин-ассоциированное мышечное поражение (САМП), включая миалгию, болезненность мышц, судороги и потерю мышечной силы, на сегодняшний день является наиболее частым побочным эффектом данной группы препаратов [1, 8, 9] и стало предметом многих международных клинических исследований [4, 9–11].

В настоящее время также появились новые экспериментальные данные, которые вскрыли дополнительные и, вероятно, еще недооцененные с клинической точки зрения последствия САМП, в виде возможного повреждения не только скелетных мышц, но и, при определенных условиях, миокарда [12]. Это не исключает, что и в клинической практике могут выявляться пациенты, получающие статины и имеющие НЯ в виде САМП с субклиническим повреждением сердечной мышцы. Очевидно, что эта категория больных должна стать предметом пристального внимания кардиологов, в том числе с точки зрения их прогностических рисков и своевременной модификации терапии, включая оценку целесообразности статинотерапии и более раннее назначение ингибиторов PCSK9 (и PCSK9). Задача своевременного выявления таких больных в числе прочего требует использования надежных лабораторных маркеров САМП. Учитывая неспецифичность общепринятых биохимических маркеров данного НЯ [3, 11, 13], следует обратить внимание на потенциал применения генотипирования для

выявления «группы риска» среди получающих статины пациентов. О перспективности применения фармакогенетических методов для решения подобных задач говорят результаты многих исследований [1, 8, 14, 15].

В свою очередь генотипически подтвержденный высокий риск САМП (в том числе, САМП с субклиническим повреждением миокарда) может стать важным критерием при разработке персонализированных подходов к лечению больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

1. Эпидемиология, клинические проявления и маркеры статин-ассоциированных мышечных поражений

1.1. Эпидемиология САМП

Статин-ассоциированное мышечное поражение, включая миалгию, болезненность мышц, судороги и потерю мышечной силы, является наиболее частым побочным эффектом и одной из основных причин прекращения терапии статинами. Распространенность САМП, по разным данным, варьирует от 7 до 26% [1, 8, 9]. Например, французское исследование PRIMO показало, что 10,5% пациентов, получавших статины, сообщали о мышечных симптомах, распространенность которых зависела от конкретного препарата (у флувастатина был самый низкий уровень САМП, а у симвастатина – самый высокий) [10]. Американское исследование USAGE показало, что те или иные мышечные симптомы встречаются у 60% больных, получающих статинотерапию, и у 25% пациентов, принимавших статины в прошлом [11]. По данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования STOMP, миалгия возникала у 9,4% пациентов, получавших аторвастатин, но также отмечалась и у 4,6% лиц, получавших плацебо [13].

В то же время результаты некоторых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований говорят о том, что серьезные осложнения при приеме статинов возникают редко, включая миопатии (1 случай на 10000 человеко-лет) и рабдомиолиз (2–3 на 100000 человеко-лет) [16]. В 2022 году

был опубликован метаанализ 19 крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований со статинами, в котором показана высокая частота мышечных симптомов в группе плацебо – 26,6%, против 27,1% в группе принимающих статины [17]. Данные результаты позволили авторам утверждать, что большинство (>90%) всех сообщений о мышечных симптомах у участников, которым назначались статины, не были с ними связаны.

Суммируя эпидемиологические данные, можно заключить, что тяжелые САМП являются очень редким нежелательным эффектом статинотерапии. При этом их легкие и субклинические формы могут встречаться заметно чаще. Если же учесть, насколько велико количество больных с ССЗ, которые нуждаются в статинотерапии и получают ее, можно сделать вывод об актуальности проблемы САМП для практикующего кардиолога.

При этом не вызывает сомнений, что риски мышечных симптомов на фоне статинов незначительны по сравнению с потенциальной пользой для снижения частоты сердечно-сосудистых событий.

1.2. Типичные клинические проявления, лабораторные и ультраструктурные клеточные маркеры САМП

Проявления САМП могут быть условно разделены на четыре отдельных вида: (1) миалгия, (2) миопатия, (3) миозит и (4) мионекроз (включая рабдомиолиз) [13, 18, 19]. Миалгия определяется как мышечная боль или другие симптомы (тяжесть, болезненность, ригидность или судороги в мышцах) при нормальном уровне креатинкиназы (КК) [18]. Локализация миалгий может быть различной, хотя в исследовании STOMP [13] больные, сообщавшие о миалгии при приеме статинов, указывали преимущественно на симптомы со стороны ног (боли в сгибателях бедра, четырехглавой мышце, подколенном сухожилии и/или икроножных мышцах; судороги четырехглавой или икроножной мышцы; и/или в области подколенного сухожилия, и/или утомляемость икроножных мышц).

Миопатия с мышечной слабостью (не связанной с болью) может возникать при нормальном или повышенном уровне КК. Факторы, предрасполагающие к миопатии, включают возраст >75 лет, женский пол, почечную и печеночную дисфункцию, гипотиреоз, злоупотребление алкоголем, чрезмерные физические нагрузки, генетическую предрасположенность, периоперационный период и одновременный прием препаратов, ингибирующих метаболизм статинов (дилтиазем, верапамил, амиодарон, фибраты, циклоспорин, клопидогрель и др.) [9, 20].

Миозит с воспалением мышц связан с другими симптомами (например, болью при пальпации), повышением уровня КК и инфильтрацией лейкоцитов в мышечную ткань.

Мионекроз всегда ассоциируется со значительным повреждением мышц и повышением уровня

КК в сыворотке. Наиболее серьезной, хотя и редкой формой мионекроза является рабдомиолиз (1,6 на 100 000 пациенто-лет) с миоглобинурией и острой почечной недостаточностью [4, 21].

Среди биохимических маркеров САМП в клинической практике часто используют уровень КК в сыворотке крови, хотя данный маркер недостаточно специфичен. Связанное со статинами повышение аминотрансфераз является редким, легким, дозозависимым НЯ и обычно носит временный характер (аминотрансферазы возвращаются к исходному уровню через 2–4 недели). Существуют и другие ранние маркеры непереносимости статинов [3]. В качестве одного из них, по крайней мере в экспериментах *in vitro*, рассматривают лактатдегидрогеназу, но эффективность ее клинического применения в случаях статин-индуцированной миопатии не подтверждена.

Более чувствительные маркеры САМП используются при проведении научных исследований; их широкое применение в клинической практике ограничивается высокой стоимостью тестирования и иногда сложностью интерпретации результатов. Например, оценивалась диагностическая эффективность таких маркеров, как тропонин I скелетных мышц (sTnI), легкая цепь 3 миозина (MYL3 [S3]), изоформа М КК (СКМ), причем все изучаемые маркеры превзошли КК в плане диагностики вызванного лекарством нового повреждения скелетных мышц (то есть дегенерации и/или некроза миоцитов) [22].

Еще одним методом объективизации статиновых миопатий является биопсия скелетных мышц (данный метод редко используется в клинической практике, но имеет значение для проведения научных исследований, а также для понимания патогенетических основ формирования САМП). Биопсия скелетных мышц у пациентов со статиновой миопатией показывает дефекты митохондриальной структуры и функции, в том числе нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях, что является основной причиной САМП [23, 24].

Литературные данные убеждают в существовании широкого спектра разнообразных по характеру и по тяжести повреждений мышц на фоне терапии статинами, которые подтверждаются субъективными и объективными (в том числе лабораторными и гистохимическими) данными.

Если же факт повреждения скелетных мышц у части больных, получающих статины, является подтвержденным, то закономерно возникает вопрос о возможной дисфункции других мышечных структур (прежде всего миокардиальных).

2. Возможно ли развитие миокардиальных повреждений в условиях САМП?

В литературе удалось найти немногочисленные источники экспериментального и клинического профиля, которые не исключали возможность

повреждения кардиомиоцитов под воздействием статинов на фоне определенных экспериментальных условий или в редких клинических ситуациях.

В американском экспериментальном исследовании Serban MC et al. (2017) впервые было изучено влияние длительного семимесячного применения статинов на состояние миокарда мышей [12]. Предполагалось, что характерные для статиновой скелетной миопатии митохондриальные изменения могут происходить и в кардиомиоцитах, приводя к повреждению сердца на ультраструктурном уровне. Выраженность этих нарушений может зависеть от липофильности изучаемого статина, в связи с чем авторы изучили эффекты двух препаратов данного класса: аторвастатина (липофильный) и правастатина (гидрофильный). Как показало исследование, длительное пероральное введение аторвастатина самцам мышей индуцировало 1) повышение уровня креатинкиназы сыворотки крови; 2) набухание, смещение, изменчивость размеров и фрагментацию сердечных митохондрий (по данным трансмиссионной электронной микроскопии); 3) репрессию генов, связанных с целостностью митохондрий и эндоплазматическим ретикуломом. Авторы позиционируют это открытие как имеющее важные клинические последствия (с учетом продолжительности жизни, 7-месячное введение статинов мышам эквивалентно 20-летней статинотерапии у человека). Параллельно было исследовано влияние аторвастатина и правастатина на выживаемость мышей, предрасположенных к ранней внезапной смерти или идиопатической дилатационной кардиомиопатии из-за специфической инактивации гена *Vcl* (*cVclKO*) в сердечных миоцитах [12]. Ожидалось, что лечение статинами улучшит выживаемость мышей *cVclKO*, но анализ выживаемости по Каплану-Мейеру за весь период исследования не показал значительных различий между подгруппами аторвастатина, правастатина и контроля. В то же время смертность экспериментальных животных на более коротком интервале (6 недель наблюдения) оказалась выше в подгруппе получавших аторвастатин.

Еще одним экспериментальным фактом, не исключающим возможного повреждения кардиомиоцитов в рамках САМП, является способность определенных статинов нарушать функционирование эндоплазматического ретикула при взаимодействии с культурой кардиомиоцитов и других клеток сердечного происхождения [12, 25]. В свою очередь стресс эндоплазматического ретикула ассоциируется с нарушением синтеза и качества мембранных белков, а также с апоптозом [25].

В 2022 году было опубликовано экспериментальное исследование Zhang Q et al. [26], в котором изучалось воздействие аторвастатина, ловастатина, розувастатина и правастатина на процессы ферроптоза, запрограммированной железозависимой гибели клеток, которые считаются важным механизмом статин-индуцированной миопатии.

Исследование показало, что только аторвастатин может привести к ферроптозу в кардиомиоцитах человека (HCM), с увеличением содержания внутриклеточных ионов железа, активных форм кислорода и перекисного окисления липидов. Эти изменения вели к митохондриальной дисфункции, сопровождались нарастанием биомаркеров повреждения миокарда, но могли быть подавлены введением ингибиторов ферроптоза.

В исследовании Finkler J MG et al. [27] оценивалось воздействие розувастатина на мышей *Mdx* с мышечной патологией и на нормальных мышей *C57BL/10*; целью работы была проверка гипотезы о плейотропном действии статинов на мышечную ткань при наличии исходных дистрофических нарушений. Все мыши получали розувастатин из расчета 10 мг/кг в течение 30 дней, начиная с 15-дневного возраста. По заключению авторов, розувастатин не предотвращал мышечных нарушений у мышей *Mdx* и был связан с воспалением в нормальных сердечных и скелетных мышцах.

В целом экспериментальные данные подтверждают теоретическую возможность повреждений миокарда на фоне САМП. При этом необходимо помнить, что результаты таких работ нельзя напрямую переносить на человека, в том числе из-за различий в частоте сердечных сокращений и в дозах статинов, которые в эксперименте не эквивалентны разрешенным к приему у человека.

Возникает вопрос, имеются ли какие-либо клинические подтверждения аналогичных рисков у больных с ССЗ, длительно получающих статины? Внести ясность в этот вопрос могут исследования, в которых были бы оценены уровни кардиоспецифических ферментов при САМП, а также их динамика на различных этапах статинотерапии. Однако анализ литературных данных показал, что изменения кардиоспецифических маркеров у больных с ССЗ и САМП в абсолютном большинстве случаев изучались в связи с острыми сердечно-сосудистыми событиями или кардиохирургическим вмешательством (что не дает возможности интерпретировать их уровни в контексте САМП) [28].

Тем не менее удалось найти единичные публикации в виде описаний клинических случаев и исследований, не исключающие повреждения миокарда в рамках САМП у некоторых пациентов с ССЗ.

Некоторые из этих публикаций описывают случаи некротизирующей аутоиммунной миопатии (НАМ) – редкого заболевания, которое впервые было изучено у больных на статинотерапии. Именно этот фенотип пациентов в настоящее время считается основным и преобладающим при данной патологии, хотя уже описаны и другие клинические ситуации, способные спровоцировать НАМ [29].

Liu L et al. [30] описали редкий случай аутоиммунной некротизирующей миопатии с антителами к 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазе (анти-HMGCR Ab) и с кардиальными

проявлениями в виде повышенных сердечных тропонинов, низкой фракции выброса и обширных регионарных нарушений движения стенки левого желудочка. Заболевание возникло на фоне статинотерапии у больной 68 лет с анамнезом эпилепсии, гипотиреоза, гиперлипидемии, неоднократных падений. В динамике после отмены статинов и успешного лечения НАМ клинические и эхокардиографические признаки кардиомиопатии были купированы.

Ghannam M et al. [31] описали 72-летнюю женщину, госпитализированную из-за одышки и ортопноэ, которая имела жалобы на прогрессирующую слабость проксимальных мышц в течение 3 месяцев, анамнез резидуальной левосторонней гемиплегии из-за детского полиомиелита, а также гиперлипидемию на фоне приема симвастатина. У нее обнаружили острую систолическую сердечную недостаточность, положительные анти-HMGR Ab, некротизирующую миопатию по биопсии. Альтернативного объяснения сердечной недостаточности найдено не было. Несмотря на иммунотерапию и другое лечение, пациентка умерла от полиорганной недостаточности. Авторы публикации полагают, что сердечная недостаточность при НАМ может быть не столь редкой, как считалось ранее, и указывают на целесообразность раннего обследования сердца при подозрении на данный диагноз.

В 2019 году Trentini A et al. провели небольшое пилотное исследование (14 пациентов – в основной и 37 – в контрольной группе), имевшее главной целью сравнительную оценку диагностической эффективности «быстрой» и «медленной» изоформ скелетного тропонина I в качестве маркеров САМП [32], а также оценили сердечные маркеры, включая сердечный тропонин I (сTnI). На фоне применения статинов выявлялось существенное повышение сTnI ($p = 0,032$), которое, однако, утратило достоверный характер после поправки на коварианты (возраст, пол, ИМТ). Таким образом, авторы не получили убедительных доказательств кардиотоксичности статинов, которая, как ни парадоксально, характерна для многих других препаратов в кардиологической практике [33].

Вызывает интерес ретроспективное исследование Triplett J et al. [34], в которое вошли пациенты с некротизирующей аутоиммунной миопатией, обследованные в клинике Mayo с 1 января 2004 г. по 20 сентября 2018 г. (всего 109 пациентов). Эхокардиография показала отклонения от нормы (в основном нарушения диастолической и систолической функции миокарда) у 34 из 72 пациентов, включая 19 из 45 без факторов сердечно-сосудистого риска. Авторы пришли к заключению, что у большинства пациентов с некротизирующей аутоиммунной миопатией наблюдалась дисфункция сердечной и дыхательной мускулатуры; при этом иммунотерапия могла улучшить эхокардиографические показатели. По мнению исследователей, оценка сердечного и респираторного статуса

должна быть неотъемлемой частью обследования пациентов с данной формой миопатии.

Можно заключить, что экспериментальные и клинические данные в пользу возможности повреждения миокарда в рамках САМП имеются в доступной литературе, но являются немногочисленными и в основном базируются на небольшом числе наблюдений. Данная проблема требует дальнейшего более глубокого изучения.

3. Возможности фармакогенетического подхода в ранней диагностике САМП

Представляется актуальным вопрос о раннем выявлении лиц с риском разнообразных статин-индуцированных мышечных повреждений в целях контроля и модификации лечения при необходимости. При этом наиболее чувствительным и ранним методом выявления пациентов с риском САМП является генотипирование.

По мнению экспертов [35, 36], генотипически подтвержденный риск различных осложнений фармакотерапии является важнейшим фактором персонализации лечения больных с ССЗ (включая лиц, находящихся на статинотерапии) [37, 38]. Особенно актуальны вопросы, связанные с вариабельностью фармакогенетических характеристик в популяции, с совершенствованием методик генотипирования и более широким внедрением их в практику [39, 40]. Нельзя исключить, что развитие САМП с кардиальными нарушениями может ассоциироваться с теми же генами, которые отвечают и за статин-индуцированное повреждение скелетной мускулатуры.

В таблице 1 представлен перечень рассмотренных ниже литературных источников, посвященных изучению и анализу значимости полиморфизма различных генов с точки зрения риска САМП.

3.1. Роль гена *SLCO1B1* в развитии САМП. Клинические ассоциации и особенности ведения больных с различными генотипами по *SLCO1B1*

В настоящее время выявлено несколько генов, отвечающих за развитие САМП, наиболее изученным из которых считается *SLCO1B1* rs4149056. Известно, что статины являются субстратами полипептидов-переносчиков органических анионов *1B1* (*OATP1B1*), кодируемых данным геном.

Ген *SLCO1B1*, находясь в коротком плече 12 хромосомы, кодирует органический анион-транспортный полипептид *OATP1B1*, который экспрессируется на мембране гепатоцитов и регулирует захват статинов печенью. В положении 521 цепи гена *SLCO1B1* возможна замена тимина (Т) на цитозин (С), обуславливающая носительство гетерозиготного аллельного варианта ТС или гомозиготного – СС. Это изменение влечет за собой замещение аланина валином в 174 положении аминокислотной последовательности белка *OATP1B1* (Val174Ala), приводя



Таблица 1. Гены, полиморфизм которых может ассоциироваться с риском САМП, и литературные источники с анализом их значимости

Ген	Литературные ссылки
SLCO1B1	Ramakumari N et al, 2018; Turongkaravee S et al, 2021; Peyser B et al, 2018; Jiang J et al, 2016; Maxwell W D et al, 2017; Kalliokoski A et al, 2009; The SEARCH Collaborative Group, 2008; Kitzmiller JP et al, 2016; Луговая Л.А. и др. 2019, 2018; Хохлов А.Л. и др., 2018; Sirotkina A et al, 2013; Zubiaur P et al, 2021; Vassy J L et al, 2020; Dagli-Hernandez C et al, 2021; Ferrari M et al, 2014; Guan Z W et al, 2019; Zhang L et al, 2019
ABCB1	Ferrari M et al, 2014; Hoenig MR, et al, 2011; De Gorter MK et al, 2013; Licito A et al, 2020; Guan Z W et al, 2019; Zhang L et al, 2019
CYP3A	Ramakumari N et al, 2018; Kitzmiller J P et al, 2016; Licito A et al, 2020; Zhang L et al, 2019
COQ2	Puccetti L et al, 2010; Guan Z W et al, 2019; Hubacek J A et al, 2017; Zhang L et al, 2019
GATM	Luzum J A et al, 2015

Примечание: перечисление источников соответствует порядку их цитирования.

к замедлению переноса статина в гепатоцит и к увеличению времени его персистирования в крови, что неблагоприятно действует на мышечную ткань [41].

Одними из первых выявили зависимость развития САМП от полиморфизма гена SLCO1B1*5 (с.521T>C) авторы исследования SEARCH 2008 года. При обследовании 85 пациентов с САМП и 90 пациентов группы контроля, получавших 80 мг симvastатина, было выявлено, что носительство генотипа TC повышают риск САМП в 4,5, а генотипа CC – в 16,9 раза по сравнению с носителями генотипа TT [42]. В дальнейшем данные о большей частоте побочных эффектов статинов у пациентов с определенным полиморфизмом гена SLCO1B1*5 (с.521T>C) подтверждались и рядом других исследований [43].

В исследовании Л.А. Луговой и соавт. было определено, что наличие С-аллеля в гене SLCO1B1 имеет прямую корреляционную связь с выявлением мышечной боли ($R = 0,35$, $p = 0,028$) и с повышением КФК ($R = 0,33$, $p = 0,035$), особенно в группе повышенного риска, а именно при наличии гипотиреоза. Выявлено, что «носительство» генотипов TC/CC гена SLCO1B1*5 (с.521T>C), а также наличие компенсированного гипотиреоза увеличивает риск симптомов поражения мышц, связанных со статинами, в 2,7 раза [44].

Полиморфизм SLCO1B1*5 (с.521T>C) может влиять и на эффективность статинов в плане снижения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП): имеется информация о снижении их гиполипидемического эффекта при носительстве С-аллеля [43].

Частота встречаемости различных генотипов SLCO1B1 изучалась в том числе отечественными авторами [45, 46, 47]. По некоторым данным, она представлена следующим образом: генотип TT –

55–88%, генотип TC – 11–36%, генотип CC – 0–6% [46]. По результатам работы Л.А. Луговой [45], TT-генотип был определен у 56,7%, TC-генотип – 32,5%, CC-генотип – 10,8% пациентов, что сопоставимо с данными А.М. Сироткиной с соавторами (2013 г.), полученными при генотипировании 389 пациентов [47].

Хотя в настоящее время известно почти 200 распространенных вариантов SLCO1B1, полиморфизм SLCO1B1*5 (с.521T>C) является наиболее клинически значимым в плане взаимосвязи с нежелательными явлениями, возникающими в процессе статинотерапии [37, 43].

Определение генотипов SLCO1B1 позволяет индивидуально подойти к лечению пациентов, снизить вероятность побочных действий статинов. Это особенно актуально в группах повышенного риска САМП, в том числе 1) у пациентов с патологией почек и печени, 2) при сахарном диабете, 3) у пациентов с недостаточностью витамина D, 4) при гипотиреозе, 5) у лиц, имеющих в анамнезе значительное повышение КК или миалгии неясного генеза, 6) у больных, принимающих иные препараты, катаболизирующиеся через систему CYP3A4, 7) при необходимости назначения высоких доз статинов [8, 15, 48].

В настоящее время все чаще иницируются исследования по изучению комплаенса пациентов к статинам и частоты назначения данной группы препаратов в зависимости от результатов генотипирования [14, 49]. Так, в работе Peyser B et al. 2018 года исследовалась эффективность статинов и приверженность больных лечению при повторной инициации статинотерапии у лиц, имеющих в анамнезе САМП. Было установлено, что в группе пациентов, прошедших генотипирование по SLCO1B1, было выше количество повторных

назначений статинов, а также наблюдалось более значимое снижение ЛНП, чем среди пациентов, не имеющих данных по SLCO1B1 [14].

На данный момент нет конкретных рекомендаций по фармакогенетическому тестированию SLCO1B1, однако появляется все больше аргументов в пользу его проведения как для подтверждения генетической предрасположенности к развитию CAMП, так и для оценки перспектив статинотерапии у конкретного пациента, в том числе с точки зрения определения максимальной безопасной дозы статинов [8, 14, 50].

Нельзя исключить, что определенные генотипы по SLCO1B1 могут иметь значение и для развития кардиальных нарушений при CAMП, что должно стать предметом дальнейших исследований.

3.2. Другие фармакогенетические биомаркеры, применяемые для прогнозирования ответа на статины и нежелательных явлений при проведении статинотерапии

Гепатобилиарный и почечно-мочевой транспорт статинов и их метаболитов происходит в основном с помощью транспортного белка ABCB1 (синоним – MDR1). Связь с фармакокинетическими параметрами статинов и с их токсичностью была продемонстрирована для трех вариантов полиморфизма гена ABCB1: 1236T, 2677T и 3435T (rs1128503, rs2032582 и rs1045642 соответственно). Ferrari et al. доказали значимое увеличение частоты вариантов 1236 и 3435 ($p = 0,013$) в исследовании, где сравнивались группы больных, получавших симvastатин, сформированные по принципу «случай-контроль» (23 пациента с увеличением концентрации КК в крови против 23 больных без увеличения КК)[51]. Аналогично, Hoenig et al., обследовав 98 пациентов на терапии atorvastатином, сообщили о значительно большей частоте выявления аллеля ABCB1 3435T у больных с индуцированной atorvastатином миопатией относительно контроля (80% vs 62%; $p = 0,043$) [52]. С другой стороны, имеются данные и об отсутствии влияния полиморфизма ABCB1 на статин-индуцированные мышечные поражения [53].

Симвастатин, atorvastатин и ловастатин метаболизируются главным образом ферментами цитохрома P450 (CYP)3A, внутри гепатоцитов и в тонком кишечнике. Установлено, что имеются значимые взаимосвязи между полиморфизмом CYP3A и концентрацией статинов в крови, что может, например, обусловить повышение их миотоксичности при одновременном применении с препаратами, ингибирующими CYP3A [54]. По-видимому, к числу значимых с точки зрения увеличения риска CAMП вариантов полиморфизма, кодирующего данный фермент гена, является наличие аллелей CYP3A5 и особенно CYP3A4 [43]. При этом взаимосвязь аллелей CYP3A и ABCB1 с риском развития статин-миопатий может быть выражена в меньшей

степени, чем аналогичные связи аллелей SLCO1B1 [55]. По другим данным, аллели CYP3A напротив, имеют более высокую прогностическую ценность, чем аллели SLCO1B1 [6].

Имеются исследования относительно возможной роли определенных генетических вариантов COQ2 в развитии CAMП [56, 57]. Puccetti L et al. показали, что аллель rs4693075 гена COQ2 был связан с нарушением толерантности к статинам [56]. В том числе он примерно в 5 раз чаще обнаруживался в группе больных с нарушением толерантности к розувастатину относительно пациентов с хорошей переносимостью данного препарата. Однако есть исследования в пользу того, что полиморфизм гена COQ2 не ассоциируется с развитием статин-индуцированных мышечных поражений [58, 59].

Следует упомянуть роль гена, кодирующего GATM – фермент, ограничивающий скорость биосинтеза креатина. Креатин является источником энергии, преимущественно синтезируется в печени и в почках, откуда транспортируется в скелетные мышцы. Полиморфизм GATM (аллель rs9806699) может быть связан со снижением риска статин-миопатии [60].

В настоящее время изучается возможная роль и других генов, полиморфизм которых может влиять на фармакодинамику и фармакокинетику статинов, тем самым воздействуя на их эффективность и безопасность [57, 59].

Можно суммировать, что существуют несколько генов, полиморфизм которых оказывает разнонаправленное влияние на риск статин-индуцированных мышечных повреждений. Наибольшее значение и лучшую доказательную базу имеет полиморфизм гена SLCO1B1, однако наличие определенных аллелей генов GATM, COQ2 и ABCB1 также оказывает существенное влияние на вероятность CAMП.

Очевидно, что пациенты с ССЗ, получающие статины в реальной клинической практике, могут иметь полигенный тип наследственной предрасположенности к развитию CAMП. Представляется вероятным, что многие «проблемные» в плане диагностики и выбора оптимального режима терапии случаи развития CAMП могут зависеть от числа и варианта неблагоприятных аллелей генов SLCO1B1, GATM, COQ2 и ABCB1 [50].

С учетом представленных литературных источников, можно предположить высокий потенциал для применения фармакогенетических методов в прогнозировании риска CAMП, в том числе при подозрении на их кардиальные проявления, а также для последующей организации персонализированного лечения пациентов.

Заключение

Проведенный анализ литературных данных указывает на актуальность проблемы CAMП



в клинической практике, не исключает возможности развития статин-индуцированных миопатий с миокардиальным повреждением, подтверждает ценность генотипирования для выявления больных с высоким риском САМП (особенно с учетом полиморфизма SLC01B1, GATM, COQ2 и ABCB1, включая возможные комбинации неблагоприятных аллелей у одного пациента). Также он позволяет сделать вывод о целесообразности дополнительных исследований, направленных на установление типа генетической предрасположенности к развитию

САМП (в том числе с повреждением миокарда), с дальнейшей разработкой рекомендаций по их ранней диагностике и устранению.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

There is no conflict of interest

Список литературы / References

1. Tuteja S, Rader DJ. SLC01B1 and Statin Therapy. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018;11:e002320. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002320.
2. Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakbonova TV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *JAD*. 2020;1(38):7-42. In Russian. (Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонova Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Н., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
3. Muntean DM, Thompson PD, Catapano AL, Stasiolek M, Fabis J, Muntner P, et al. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug Discov Today*. 2017;22(1):85-96. doi: 10.1016/j.drudis.2016.09.001.
4. Toth PP, Patti AM, Giglio RV, Nikolic D, Castellino G, Rizzo M, Banach M. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(3):157-173. doi: 10.1007/s40256-017-0259-7.
5. Chu C-S, Tseng P-T, Stubbs B, Chen T-Y, Tang C-H, Li D-J, et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8:5804. doi: 10.1038/s41598-018-24248-8.
6. Ramakumari N, Indumathi B, KatkamSK, Kutala VK. Impact of pharmacogenetics on statin-induced myopathy in South-Indian subjects. *Indian Heart J*. 2018;70(3):120-125. doi: 10.1016/j.ihj.2018.07.009.
7. Serban MC, Colantonio LD, Mantbripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1386-1395. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.036.
8. Turongkaravee S, Jittikoon J, Lukkunaprasit T, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U, Thakkinstant A. A systematic review and meta-analysis of genotype-based and individualized data analysis of SLC01B1 gene and statin-induced myopathy. *Pharmacogenomics J*. 2021;21(3):296-307. doi: 10.1038/s41397-021-00208-w.
9. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015;11(1):1-23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807.
10. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bügaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403-414. doi: 10.1007/s10557-005-5686-z.
11. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6:208-215. doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.003.
12. Godoy JC, Niesman IR, Busija AR, Kassan A, Schilling JM, Schwarz A et al. Atorvastatin, but not pravastatin, inhibits cardiac Akt/mTOR signaling and disturbs mitochondrial ultrastructure in cardiac myocytes. *FASEB J*. 2019;33(1):1209-1225. doi: 10.1096/fj.201800876R.
13. Phillips PS, Haas RH, Bannykb S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, Vladutiu GD, England JDF, Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:581-585. doi: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00009.
14. Peyser B, Perry E, Singh K, Gill RD, Mehan MR, Haga SB, et al. Effects of Delivering SLC01B1 Pharmacogenetic Information in Randomized Trial and Observational Settings. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(9):e002228. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002228.

15. Jiang J, Tang Q, Feng J, Dai R, Wang Y, Dai R, et al. Association between SLC01B1 -521T>C and -388A>G polymorphisms and risk of statin-induced adverse drug reactions: A meta-analysis. *Springerplus*. 2016;5(1):1368. doi: 10.1186/s40064-016-2912-z.
16. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
17. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022;400(10355):832-845. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01545-8.
18. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8:S58-S71. doi: 10.1016/j.jacl.2014.03.004.
19. Ochs-Balcom HM, Nguyen LM, Ma C, Isackson PJ, Luzum JA, Kitzmiller JP, et al. Clinical Features Related to Statin-Associated Muscle Symptoms. *Muscle Nerve*. 2019;59(5):537-543. doi: 10.1002/mus.26397.
20. Banach M, Jankowski P, Jywiak J, Cybulska B, Windak A, Guzik T, et al. PoLA/CFPiP/PCS guidelines for the management of dyslipidaemias for family physicians 2016. *Arch Med Sci*. 2017;13:1-45. doi: 10.1002/mus.26397.
21. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
22. Burch PM, Greg Hall D, Walker EG, Bracken W, Giovanelli R, Goldstein R, et al. Evaluation of the relative performance of drug-induced skeletal muscle injury biomarkers in rats. *Toxicol Sci*. 2016;150:247-256. doi: 10.1093/toxsci/kfv328.
23. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, Oberlin DJ, Naples SP, Fletcher J, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:709-714. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.074.
24. Allard NAE, Schirris TJJ, Verbeegen RJ, Russel FGM, Rodenburg RJ, Smeitink JAM, et al. Statins affect skeletal muscle performance: evidence for disturbances in energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:75-84. doi: 10.1210/jc.2017-01561.
25. Ghavami S, Yeganeh B, Stelmack GL, Kashani HH, Sharma P, Cunningham R, et al. Apoptosis, autophagy and ER stress in mevalonate cascade inhibition-induced cell death of human atrial fibroblasts. *Cell Death Dis*. 2012;3:e330. doi: 10.1038/cddis.2012.61.
26. Zhang Q, Qu H, Chen Y, Luo X, Chen C, Xiao B, et al. Atorvastatin Induces Mitochondria-Dependent Ferroptosis via the Modulation of Nrf2-xCT/GPx4 Axis. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:806081. doi: 10.3389/fcell.2022.806081.
27. Finkler JMG, de Carvalho SC, Santo Neto H, Marques MJ. Cardiac and skeletal muscle changes associated with rosuvastatin therapy in dystrophic mdx mice. *Anat Rec (Hoboken)*. 2020;303(8):2202-2212. doi: 10.1002/ar.24341.
28. Priti K, Agrawal A, Ranwa BL. High versus low dose statin therapy in Indian patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing thrombolysis. *Indian Heart J*. 2017;69(4):453-457. doi: 10.1016/j.ihj.2017.05.026.
29. Mobassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR Myopathy. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(1):11-20. doi: 10.3233/JND-170282.
30. Liu L, Tessier S, Ido F, Longo S, Nanda S. Anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase (Anti-HMG CoA) Myopathy With Cardiac Involvement: Presentation, Diagnosis, and Management. *Cureus*. 2022;14(3):e23125. doi: 10.7759/cureus.23125.
31. Ghannam M, Manousakis G. Case report: immune mediated necrotizing myopathy with IgG antibodies to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase (HMGCR) may present with acute systolic heart failure. *Front Neurol*. 2020;11:571716. doi: 10.3389/fneur.2020.571716.
32. Trentini A, Spadaro S, Rosta V, Manfrinato MS, Cervellati C, Corte FD, et al. Fast skeletal troponin I, but not the slow isoform, is increased in patients under statin therapy: a pilot study. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29(1):010703. doi: 10.11613/BM.2019.010703.
33. Mamoshina P, Rodriguez B, Bueno-Orovio A. Toward a broader view of mechanisms of drug cardiotoxicity. *Cell Rep Med*. 2021;2(3):100216. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100216.
34. Triplett J, Kassardjian CD, Liewluck T, Tabir A, Lennon V, Kopecky S, Milone M. Cardiac and respiratory complications of necrotizing autoimmune myopathy. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:2144-9. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.032.
35. Krasi G, Precone V, Paolacci S, Stuppia L, Nodari S, Romeo F, et al. Genetics and pharmacogenetics in the diagnosis and therapy of cardiovascular diseases. *Acta Biomed*. 2019;90(10):7-19. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8748.
36. Santos M, Niemi M, Hiratsuka M, Kumondai M, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM, Rodriguez-Antona C. Novel copy-number variations in pharmacogenes contribute to interindividual differences in drug pharmacokinetics. *Genet Med*. 2018;20(6):622-629. doi: 10.1038/gim.2017.156.
37. Maxwell WD, Ramsey LB, Johnson SG. Impact of pharmacogenetics on efficacy and safety of statin therapy for dyslipidemia. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1172-1190. doi: 10.1002/pbar.1981.
38. Sissung TM, Goey AKL, Ley AM, Strobe JD, Figg WD. Pharmacogenetics of Membrane Transporters: A Review of Current Approaches. *Methods Mol Biol*. 2014;1175:91-120. doi: 10.1007/978-1-4939-0956-8_6.
39. Garcha B, Sanguesa E, Concha J, Lomba L, Lyppez V, Gutiérrez JN, Estepa A. Strengthening pharmacogenetics. Abstracts from the 51st European Society of Human Genetics Conference: Posters. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(1):1-688. doi: 10.1038/s41431-019-0404-7.
40. Arrigoni E, Re MD, Fidilio L, Fogli S, Danesi R, Paolo AD. Pharmacogenetic Foundations of Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Statins. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1):104. doi: 10.3390/ijms18010104.
41. Kallikokski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol*. 2009;158(3):693-705. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00430.x.
42. The SEARCH Collaborative Group. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *The N Engl J Med*. 2008;359(8):789-799. doi: 10.1056/NEJMoa0801936.

43. Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM, Murkberjee C, Luzum JA. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmgenomics Pers Med*. 2016;9:97-106. doi: 10.2147/PGPM.S86013.
44. Lugovaya LA, Nekrasova TA, Strongin LG, Beliaeva NG. Compensated hypothyroidism and statin administration: symptoms of muscle damage and muscle metabolism disorders. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):408-416. In Russian. (Луговая Л.А., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Беляева Н.Г. Компенсированный гипотиреоз и прием статинов: симптомы поражения мышц и нарушения мышечного метаболизма. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65:6:408-416). doi: 10.14341/probl10133.
45. Lugovaya LA. Clinical and laboratory signs of muscle damage in patients with compensated hypothyroidism during treatment with statins: dis. cand. med. sci. Nizhny Novgorod. 2018:156 p. In Russian. (Луговая Л.А. Клинико-лабораторные признаки поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом на фоне лечения статинами: дисс. ... канд. мед. наук: Нижний Новгород. 2018; 156 с.).
46. Khokhlov AL, Yavorsky AN, Pozdnyakov NO, Rybachkova JV, Emelianov ES, Khokhlov AA, et al. Pharmacogenetic features of therapy of patients with atherosclerosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(1):45-52. In Russian (Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Поздняков Н.О., Рыбачкова Ю.В., Емельянов Е.С., Хохлов А.А., Мирошников А.Е., Поздняков С.О. Клинико-генетические аспекты терапии пациентов с атеросклерозом. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(1):45-52). doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52.
47. Sirotkina A, Khokhlov A, Voronina E. Prevalence of Gene Polymorphism SLC01B1 in Patients with Dyslipidemia and Systemic Atherosclerosis in Russian Population. *Clin Ther*. 2013;35(8):67. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.07.196.
48. Zubiaur P, Benedicto MD, Villapalos-Garcia G, Navares-Gymez M, Mejua-Abril G, Manuel Romón M, et al. SLC01B1 Phenotype and CYP3A5 Polymorphism Significantly Affect Atorvastatin Bioavailability. *J Pers Med*. 2021;11(3):204. doi: 10.3390/jpm11030204.
49. Vassy JL, Gaziano JM, Green RC, Ferguson RE, Advani S, Miller SJ, et al. Effect of Pharmacogenetic Testing for Statin Myopathy Risk vs Usual Care on Blood Cholesterol. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2027092. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27092.
50. Dagli-Hernandez C, Freitas RCC, Marzal ESR, Gonzalves RM, Faludi AA, Borges JB, et al. Late response to rosuvastatin and statin-related myalgia due to SLC01B1, SLC01B3, ABCB1, and CYP3A5 variants in a patient with Familial Hypercholesterolemia: a case report. *Ann Transl Med*. 2021;9(1):76. doi: 10.21037/atm-20-5540.
51. Ferrari M, Guasti L, Maresca A, Mirabile M, Contini S, Grandi AM, et al. Association between statin-induced creatine kinase elevation and genetic polymorphisms in SLC01B1, ABCB1 and ABCG2. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(5):539-547. doi: 10.1007/s00228-014-1661-6.
52. Hoenig MR, Walker PJ, Gurnsey C, Beadle K, Johnson L. The C3435T polymorphism in ABCB1 influences atorvastatin efficacy and muscle symptoms in a high-risk vascular cohort. *J Clin Lipidol*. 2011;5(2):91-96. doi: 10.1016/j.jacl.2011.01.001.
53. De Gorter MK, Tirona RG, Schwarz UI, Choi Y-H, Dresser GR, Suskin N, et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(4):400-408. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000099.
54. United States Federal Drug Administration. FDA drug safety communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. US FDA Safety Announcement 06-08-2011. Washington, DC: FDA; 2011.
55. Licito A, Marotta G, Battaglia M, Benincasa G, Mentone L, Grillo MR, et al. Assessment of pharmacogenomic SLC01B1 assay for prediction of neuromuscular pain in type 2 diabetes mellitus and cardiovascular patients: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(1):469-477. doi: 10.26355/eurrev_202001_19948.
56. Puccetti L, Ciani F, Auteri A. Genetic involvement in statins induced myopathy. Preliminary data from an observational case-control study. *Atherosclerosis*. 2010;211(1):28-29. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.026.
57. Guan ZW, Wu KR, Li R, Yin Y, Li XL, Zhang SF, Li Y. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(6):858-867. doi: 10.1111/jcpt.13025.
58. Hubacek JA, Adamkova V, Zlatoblavek L, Steiner-Mrazova L, Vrablik M. CQ2 polymorphisms are not associated with increased risk of statin-induced myalgia/myopathy in the Czech population. *Drug Metab Pers Ther*. 2017;32(4):177-182. doi: 10.1515/dmpt-2017-0027.
59. Zhang L, Lu H, Zhang Q, Wang D, Kang X, Zhang G, Li X. Association of SLC01B1 and ABCB1 Genetic Variants with Atorvastatin-induced Myopathy in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Curr Pharm Des*. 2019;25(14):1663-1670. doi: 10.2174/1381612825666190705204614.
60. Luzum JA, Kitzmiller JP, Isackson PJ, Ma C, Medina MW, Dauki AM, et al. GATM polymorphism associated with the risk for statin-induced myopathy does not replicate in case-control analysis of 715 dyslipidemic individuals. *Cell Metab*. 2015;21(4):622-627. doi: 10.1016/j.cmet.2015.03.003.

Распространенность выраженной гиперхолестеринемии и липидснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и ишемическим мозговым инсультом в Региональном сосудистом центре г. Читы

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.01.0004

© Д.Н. Зайцев, И.В. Слободская, П.В. Василенко

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита

Абстракт

Введение и цель. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, у 20,6% выявлено «выраженное» повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) $\geq 4,2$ ммоль/л. Целью исследования был анализ распространенности выраженной ГХС и тактики гиполипидемической терапии (ГЛТ) у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ОВ ССР) с диагнозами «острый коронарный синдром» (ОКС) и «острое нарушение мозгового кровообращения» (ОНМК) по ишемическому типу, госпитализированных в Региональный сосудистый центр г. Читы (РСЦ) в период с 1 июля по 1 декабря 2022 г.

Материалы и методы. В настоящее исследование включены 47 пациентов с нарушениями липидного обмена, которые соответствовали следующим критериям: уровень общего холестерина (ОХС) $\geq 7,5$ ммоль/л, уровень ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л, уровень триглицеридов (ТГ) ≥ 5 ммоль/л: 27 пациентов с диагнозом ОКС (12 мужчин (44%) и 15 женщин (56%)), средний возраст $63 \pm 9,0$ лет), 20 пациентов с диагнозом ОНМК (6 мужчин (30%) и 14 женщин (70%)), средний возраст $62 \pm 7,0$ лет). При поступлении у каждого пациента проводилось исследование липидного профиля, оценивалась назначенная ГЛТ.

Результаты. Максимальный уровень ОХС у пациентов с ОКС составил 12,85 ммоль/л, уровень ХС ЛНП – 6,9 ммоль/л, а ТГ – 8,3 ммоль/л. Максимальный уровень ОХС у больных с ОНМК составил 16,8 ммоль/л, ХС ЛНП – 6,3 ммоль/л, ТГ – 5,0 ммоль/л. На момент поступления в стационар лишь 8 пациентов (17%) принимали ГЛТ – 2 больных с диагнозом ОНМК и 6 пациентов с диагнозом ОКС. Пациентам с ОКС в стационаре в 85% случаев, а больным с ОНМК в 55% случаев назначена терапия статинами в высокоинтенсивном режиме. При выписке больным с диагнозом ОКС рекомендована высокоинтенсивная статинотерапия в 92% случаев, а больным с ОНМК – в половине случаев (53%).

Заключение. Среди 1095 больных с ОКС и ОНМК, госпитализированных в РСЦ г. Читы в период с 1 июля по 1 декабря 2022 г., 47 человек имели выраженную ГХС. 78% пациентов с ОКС и 60% пациентов с ОНМК до настоящей госпитализации уже относились к категории ОВ ССР, однако лишь 17% больных в анамнезе принимали ГЛТ, при этом целевые уровни ХС ЛНП не были достигнуты ни у кого из них.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, гиперхолестеринемия, статины, ингибиторы PCSK9.

Для цитирования: Зайцев Дмитрий Николаевич – ORCID 0000–0002–2741–3783; Слободская Ирина Владимировна – ORCID 0000–0003–2515–9619; Василенко Павел Владимирович – ORCID 0000–0002–7968–6417. Распространенность выраженной гиперхолестеринемии и липидснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и ишемическим мозговым инсультом в Региональном сосудистом центре г. Читы. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;3(52):28–36. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0004.

The prevalence of severe hypercholesterolemia and lipid-lowering therapy in patients with sensitive coronary syndrome and ischemic cerebral stroke in the regional vascular center in Chita

D.N. Zaytsev, I.V. Slobodskaya, P.V. Vasilenko

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russia.

Abstract

Introduction and aim. According to the ESSE-RF epidemiological study, 20.6% had a "pronounced" increase in low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) ≥ 4.2 mmol/l. The aim of the study was to analyze the prevalence of severe hypercholesterolemia and the tactics of lipid-lowering therapy (LLT) in patients with very high cardiovascular risk diagnosed with acute coronary syndrome (ACS) and acute cerebrovascular accident by ischemic type, hospitalized at the Regional Vascular Center of Chita (RVC) from July 1 to December 1, 2022.

Material and methods. The present study included 47 patients with lipid disorders who met the following criteria: total cholesterol (TC) ≥ 7.5 mmol/l, LDL cholesterol ≥ 4.9 mmol/l, triglycerides (TG) ≥ 5 mmol/l. 27 patients diagnosed with ACS (12 men (44%) and 15 women (56%), mean age 63 ± 9.0 years), 20 patients diagnosed with ischemic stroke (6 men (30%) and 14 women (70%), mean age 62 ± 7.0 years). Upon admission, each patient underwent a lipid profile study, and the prescribed LLT was evaluated.

Results. The maximum level of total cholesterol in patients with ACS was 12.85 mmol/l, the level of LDL cholesterol was 6.9 mmol/l, and TG was 8.3 mmol/l. The maximum level of total cholesterol in patients with stroke was 16.8 mmol/l, LDL cholesterol 6.3 mmol/l, TG 5.0 mmol/l. At the time of admission to the hospital, only 8 patients (17%) were taking LLT – 2 patients diagnosed with stroke and 6 patients diagnosed with ACS. Patients with ACS in the hospital in 85% of cases, and patients with stroke in 55% of cases, were prescribed high-intensity statin therapy. At discharge, high-intensity statin therapy was recommended for patients diagnosed with ACS in 92% of cases, and for patients with stroke in half of cases (53%).

Conclusion. Among 1095 patients with ACS and stroke who were hospitalized at the RRC in Chita from July 1 to December 1, 2022, 47 people had severe HCH. 78% of patients with ACS and 60% of patients with stroke before the present hospitalization already belonged to the category of very high cardiovascular risk, however, only 17% of patients took LLT in anamnesis, while the target levels of , LDL cholesterol were not achieved in any of them.

Keywords: acute coronary syndrome, acute cerebrovascular accident, hypercholesterolemia, statins, PCSK9 inhibitors.

For citation: Zaitsev Dmitry Nikolaevich – ORCID 0000–0002–2741–3783; Slobodskaya Irina Vladimirovna – ORCID 0000–0003–2515–9619; Vasilenko Pavel Vladimirovich – ORCID 0000–0002–7968–6417. The prevalence of severe hypercholesterolemia and lipid-lowering therapy in patients with sensitive coronary syndrome and ischemic cerebral stroke in the regional vascular center in Chita. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;3(52):28–36. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0004.

Received/Поступила: 13.01.2023

Review received/Рецензия получена: 17.01.2023

Accepted/Принята в печать: 07.07.2023

Введение

Нарушения липидного обмена рассматриваются как значимый фактор патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированный

с развитием атеросклероза и повышенным риском кардиальной смерти [1].

Многочисленные исследования подтверждают увеличение риска развития ССЗ при повышении уровня холестерина, при этом высокий уровень

холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в плазме крови является одной из основных причин развития и прогрессирования атеросклероза. В результате выраженной гиперхолестеринемии (ГХС) возникает атеросклеротическое поражение артерий, в том числе коронарных, приводящее к раннему развитию ИБС. Исследование INTERHEART, проведенное в 52 странах, показало, что среди факторов риска (ФР) первого в жизни инфаркта миокарда ведущая роль принадлежит ГХС [2]. ГХС при уровнях общего холестерина (ОХС) $>7,5$ ммоль/л и уровне ХС ЛНП $>4,9$ ммоль/л требует исключения семейной гиперхолестеринемии (СГХС) – наследственного заболевания, для которого характерно развитие ССЗ в молодом возрасте. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, до 60% мужчин и женщин в российской популяции имеют ГХС [3]. При этом «умеренное» ($>3,4$ ммоль/л) повышение ХС ЛНП выявлено у 27%, а у 20,6% – выраженное повышение ХС ЛНП ($\geq 4,2$ ммоль/л), из них у 7,7% уровень ХС ЛНП составил $\geq 4,9$ ммоль/л [4].

Данные крупного исследования IMPROVE-IT показали, что достижение очень низкого уровня ХС ЛНП сопровождалось достоверным снижением риска развития ССЗ без роста нежелательных побочных явлений [5]. В настоящее время согласно клиническим рекомендациям НОА от 2020 г. целевой уровень ХС ЛНП у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ОВ ССР) должен составлять $\leq 1,4$ ммоль/л [6].

С целью замедления развития атеросклероза и предотвращения его осложнений необходимо назначение адекватной гиполипидемической терапии (ГЛТ). При недостижении целевого уровня ХС ЛНП у пациентов на монотерапии статинами переходят на комбинированную ГЛТ: статин + эзетимиб, статин + ингибитор PCSK9 или статин + эзетимиб + ингибитор PCSK9. В экспертном анализе Американской коллегии кардиологов сообщается, что для снижения уровня ХС ЛНП увеличение дозы статинов является менее эффективной стратегией, чем добавление второго препарата в рамках комбинированной ГЛТ – эзетимиба или ингибитора PCSK9 [7]. Исследование FOURIER [8] показало, что при приеме комбинированной ГЛТ (статин + ингибитор PCSK9 ± эзетимиб) уровень ХС ЛНП снижался на 59%. В исследование Cannon C.P. и соавт. [9] включались пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе, у которых сравнивались эффекты двух гиполипидемических стратегий: монотерапии статином и комбинации статин + эзетимиб. Целевого уровня ХС ЛНП удалось достигнуть у больных, использующих комбинированную ГЛТ. Таким образом, в современной липидологии формируется новая стратегия обоснованности перехода к ранней комбинированной ГЛТ.

Целью настоящего исследования является анализ распространенности выраженной гиперхолестеринемии и тактики гиполипидемической

терапии у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с диагнозами «острый коронарный синдром» (ОКС) и «острое нарушение мозгового кровообращения» (ОНМК) по ишемическому типу, госпитализированных в Региональный сосудистый центр г. Читы (РСЦ).

Материалы и методы

В настоящее исследование включены 1095 пациентов, которые были госпитализированы в Региональный сосудистый центр на базе ГУЗ «Краевая клиническая больница» в период с 1 июля по 1 декабря 2022 г., из них 698 человек – в отделение кардиологии с диагнозом «острый коронарный синдром» и 397 – в отделение неврологии ОНМК с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения» по ишемическому типу.

На основании изучения медицинской документации (карта стационарного больного) были отобраны 47 пациентов с нарушениями липидного обмена, которые соответствовали следующим критериям: уровень ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л, уровень ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л, уровень ТГ ≥ 5 ммоль/л. У каждого пациента оценивали традиционные немодифицируемые и модифицируемые факторы риска ССЗ, а также изучалась информация о коморбидных состояниях: наличие в анамнезе ИБС, перенесенных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда и ОНМК), сахарный диабет, ХБП, ЧКВ в анамнезе и данные о получаемой ГЛТ: до настоящей госпитализации, во время настоящей госпитализации и рекомендованной при выписке. Всем больным проводилось исследование липидного профиля с определением уровней ОХС, ХЛ не-ЛВП, ХС ЛВП, ТГ, ИА. Уровень ХС ЛНП был рассчитан по формуле Фридвальда. При этом пациенты имели следующие типы дислипидемий: высокие уровни ОХС и ХС ЛНП, изолированно высокий уровень ОХС, изолированно высокий уровень ХС ЛНП, изолированно высокий уровень ТГ, смешанная форма гиперхолестеринемии (высокий уровень ОХС и ТГ).

Анализ результатов исследования выполнялся с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel. Для показателей, измеряемых по номинальной («наличие/отсутствие» и т.п.) или ранговой шкале, определялась частота регистрации разных порядковых оценок показателя в процентах, рассчитаны средние значения, стандартные отклонения.

Результаты и обсуждение

В настоящее исследование были включены: 27 пациентов с диагнозом ОКС (12 мужчин (44%) и 15 женщин (56%)), средний возраст $63 \pm 9,0$ лет), 20 пациентов с диагнозом ОНМК по ишемическому типу (6 мужчин (30%) и 14 женщин (70%)), средний возраст $62 \pm 7,0$ лет). Одному пациенту было уставлено комбинированное заболевание: ОНМК

и ОКС. Уровень ОХС или ХС ЛНП при поступлении в стационар ни у одного из пациентов не был известен.

Установлено, что 21 (78%) пациент, поступивший с диагнозом ОКС, до настоящей госпитализации уже входил в категорию очень высокого сердечно-сосудистого (ОВ ССР) риска, 6 (22%) пациентов относились к категории высокого ССР. Пациенты с диагнозом ОНМК до настоящей госпитализации соответствовали следующим категориям ССР: 12 (60%) больных с ОВ ССР, 7 (35%) больных с высоким ССР, у 1 пациента (5%) оценить ССР было невозможно, т.к. у него не было ранее зарегистрировано ни одного ССЗ, значимого ФР, сахарного диабета и ХБП, а также отсутствовали данные об исходном уровне ОХС для расчета ССР по шкале SCORE. С момента поступления в стационар все пациенты с ОКС и ОНМК были отнесены в категорию очень высокого ССР, т.к.

у всех подтверждено атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание.

Среди всех пациентов с диагнозом ОКС 48% были моложе 60 лет, 93% имели артериальную гипертензию, 19% страдали сахарным диабетом 2 типа, наличие ИБС до настоящей госпитализации было установлено у 74%, при этом 26% из них в прошлом перенесли инфаркт миокарда, 11% пациентов проводили ЧКВ в анамнезе. Избыточную массу тела имели более половины больных, а ожирением страдали 22% пациентов (табл. 1).

Вместе с тем 35% пациентов с диагнозом ОНМК были моложе 60 лет, 95% страдали артериальной гипертензией. ИБС до настоящей госпитализации имели 55% больных, 10% перенесли инфаркт миокарда; 30% больных имели избыточную массу тела, 20% лиц имели ожирение, сахарным диабетом страдали 20% больных (табл. 1).

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с ОКС и ОНМК

Показатели	ОКС	ОНМК
Мужской/женский пол	12 (44%) / 15 (56%)	6 (30%) / 14 (70%)
Возраст	63 ± 9	62 ± 7
Возраст <60 лет	13 (48%)	7 (35%)
Возраст мужчин <55 лет, женщин <60 лет	11 (41%)	5 (25%)
Ожирение (ИМТ 30 кг/м ² и более)	6 (22%)	4 (20%)
Избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м ²)	16 (59%)	6 (30%)
Курение	6 (22%)	4 (20%)
Артериальная гипертензия	25 (93%)	19 (95%)
Сахарный диабет 2 типа	5 (19%)	4 (20%)
ХБП	2 (7%)	2 (10%)
ИБС	20 (74%)	11 (55%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	7 (26%)	2 (10%)
ЧКВ в анамнезе	3 (11%)	0
ЧКВ в настоящую госпитализацию	20 (74%)	0
Перенесенные ОНМК/ТИА	0	2 (10%)
Статины до госпитализации	6 (22%)	2 (10%)

Примечания: ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМТ – индекс массы тела; ХБП – хроническая болезнь почек; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Пациенты с диагнозом ОКС были подразделены на подгруппы в зависимости от типа дислипидемии следующим образом. Высокие уровни ОХС и ХС ЛНП выявлены у 11 пациентов (41%), изолированно высокий уровень ОХС – у 2 (7%), изолированно высокий уровень ХС ЛНП – у 8 (30%), изолированно высокий уровень ТГ выявлен у 4 больных (15%), смешанная форма гиперхолестеринемии (высокий уровень ОХС и ТГ) – у 2 пациентов (7%).

Клиническая характеристика пациентов с ОКС и различными типами дислипидемий представлена в таблице 2.

Пациенты с диагнозом ОНМК также были разделены на подгруппы в зависимости от типа дислипидемии. Высокий уровень ОХС и ХС ЛНП обнаружен у 8 пациентов (40%), изолированно высокий уровень ОХС у 1 пациента (5%), изолированно высокий уровень ХС ЛНП – у 10 (50%), смешанная

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов с ОКС с различными типами дислипидемий

	↑ ОХС и ХС ЛНП	↑ ОХС	↑ ХС ЛНП	↑ ТГ	↑ ТГ и ОХС
N	11	2	8	4	2
Сахарный диабет 2 типа	1	–	–	3	1
Артериальная гипертензия	10	2	7	4	2
ИБС	8	2	5	4	1
ПИКС	2	2	2	–	1
ЧКВ в настоящую госпитализацию	9	–	6	3	2
ХБП	2	–	–	–	–
Курение	3	–	2	–	1
Избыточная масса тела	7	2	3	2	2
Ожирение	3	–	2	1	–
ГЛТ на догоспитальном этапе	1	2	1	2	–

Примечания: ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ХБП – хроническая болезнь почек; ГЛТ – гиполипидемическая терапия.

Таблица 3. Клинические характеристики пациентов с ОНМК с различными типами дислипидемий

	↑ ОХС и ХС ЛНП	↑ ОХС	↑ ХС ЛНП	↑ ТГ	↑ ТГ и ОХС
N	8	1	10	1	2
Сахарный диабет 2 типа	1	1	2	–	1
Артериальная гипертензия	8	1	9	1	2
ИБС	4	1	6	–	1
ПИКС	–	–	2	–	1
ХБП	1	–	1	–	2
Курение	3	–	1	–	–
Избыточная масса тела	2	–	1	1	1
Ожирение	2	1	3	–	2
ГЛТ на догоспитальном этапе	1	–	1	–	–

Примечания: ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХБП – хроническая болезнь почек; ГЛТ – гиполипидемическая терапия.

форма гиперхолестеринемии – у 1 пациента (5%), изолированно высокий уровень ТГ не обнаружен ни у одного из пациентов. Клиническая характеристика пациентов с ОНМК и различными типами дислипидемий представлена в таблице 3.

Максимальный уровень ОХС у пациентов с ОКС составил 12,85 ммоль/л, уровень ХС ЛНП – 6,9 ммоль/л, а ТГ – 8,3 ммоль/л. Максимальный уровень ОХС у больных с ОНМК составил 16,8 ммоль/л, ХС ЛНП – 6,3 ммоль/л, ТГ – 5,0 ммоль/л.

Согласно критериям сети голландских липидных клиник DLCN 2 пациента с ОКС имели диагноз

вероятная «гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия» (СГХС). Диагноз «дислипидемия» в медицинской документации был поставлен 2 пациентам с ОКС и 1 пациенту с ОНМК.

На момент поступления в стационар лишь 8 пациентов (17%) принимали гиполипидемическую терапию – 2 больных с диагнозом ОНМК и 6 пациентов с диагнозом ОКС. Из них 7 человек до настоящей госпитализации относились к категории ОВ ССР. У 2 больных с ишемическим инсультом в связи с тяжестью состояния при поступлении уточнить информацию относительно липидснижающей терапии не удалось. Среди больных с ОКС

комбинированную ГЛТ (розувастатин 10 мг + эзетемиб 10 мг) получал 1 пациент, 2 пациента принимали аторвастатин в дозировке 20 и 30 мг; 2 пациента также принимали аторвастатин без уточнения дозировки и 1 пациент получал гиполипидемический препарат, название и дозу которого уточнить не мог. Из получающих ГЛТ пациентов трое имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, при этом у одного из них как в анамнезе, так и во время настоящей госпитализации было выполнено ЧКВ; 2 пациента с ОНМК получали на догоспитальном этапе аторвастатин в дозах 10 и 20 мг.

У 5 пациентов, принимающих статины до настоящей госпитализации, не был достигнут целевой уровень ХС ЛНП, соответствующий их ССР, еще у 3 больных уровень ХС ЛНП не рассчитывался ввиду высокого уровня ТГ.

На момент проведения настоящего исследования целевые значения ХС ЛНП, целевые дозы и состав гиполипидемической терапии для больных ОКС должны соответствовать клиническим рекомендациям «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» 2020 г. [10] и «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» 2020 г. [11], а для больных ОНМК – клиническим рекомендациям «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» от 2021 г. [12].

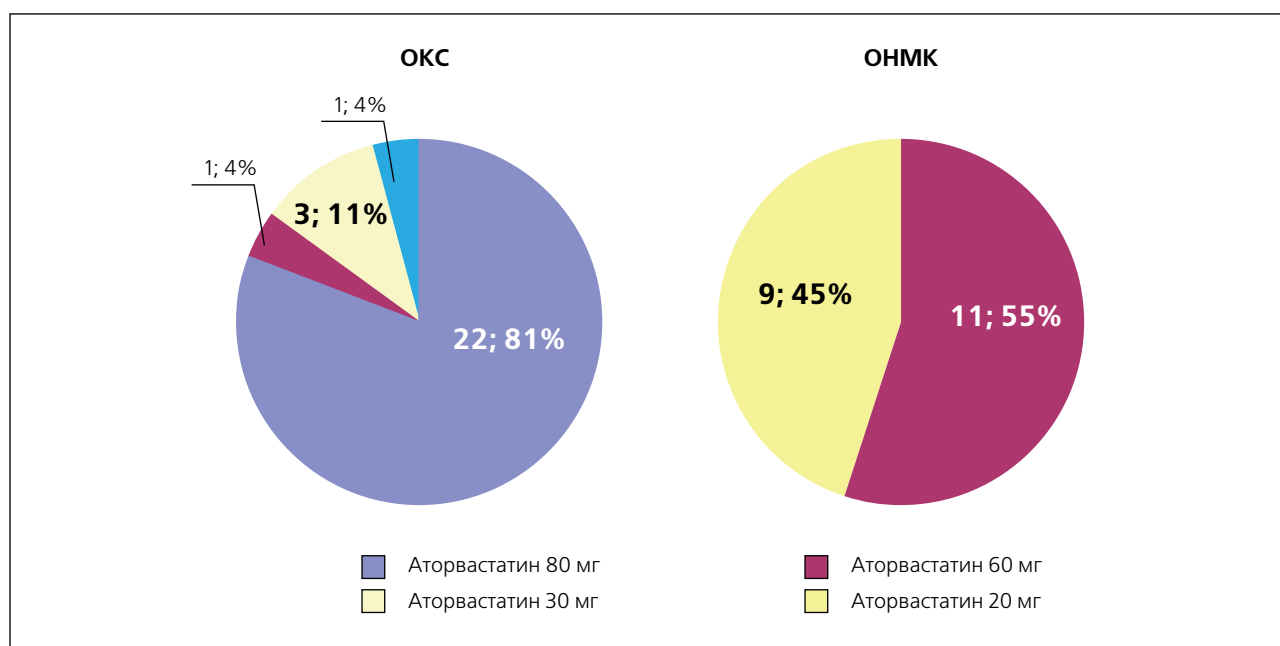
При оценке безопасности назначения статино-терапии оценивают уровень печеночных трансаминаз, а также уровень КФК – при наличии жалоб на боли в мышцах или подозрении на миопатию. При поступлении 4 пациента с диагнозом ОКС имели повышенный (в 3 раза и более) уровень АЛТ и АСТ, что связано с острым ишемическим

повреждением печени при инфаркте миокарда. Несмотря на это, больные в стационаре получали терапию статинами в высокоинтенсивном режиме. При контроле биохимических показателей крови в стационаре уровни трансаминаз снизились до нормальных значений. Стоит отметить, что все больные с повышенным уровнем АЛТ и АСТ до настоящей госпитализации не принимали ранее гиполипидемическую терапию. Уровень КФК не определялся ни у одного пациента; вместе с тем указаний на боли в мышцах ни в одной из историй болезни отражено не было.

Назначенная в стационаре гиполипидемическая терапия пациентам с диагнозом ОКС не соответствовала клиническим рекомендациям в 4 случаях (15%), из которых 1 пациенту был назначен сим-вастатин 20 мг, 3 пациентам назначен аторвастатин 30 мг. Остальные 23 пациента (85%) получали аторвастатин в максимальной дозировке 80 мг. Комбинированная терапия не была инициирована ни у одного больного. Пациенты с ишемическим инсультом получали гиполипидемическую терапию в следующем объеме: аторвастатин в дозе 30 мг был назначен 9 пациентам (45%), а в дозе 60 мг – 11 пациентам (55%). Комбинированная терапия также не была назначена ни одному пациенту (рис. 1).

Рекомендуемая при выписке гиполипидемическая терапия пациентам с ОКС и ОНМК различалась. Больным с диагнозом ОКС высокоинтенсивная статинотерапия назначена в 92% случаев: 23 пациентам (85%) – аторвастатин 80 мг и 2 больным (7%) назначен аторвастатин в дозе 40 мг. При этом 2 больным с ОКС при выписке назначена терапия в дозировке, не соответствующей требованиям актуальных клинических рекомендаций: так,

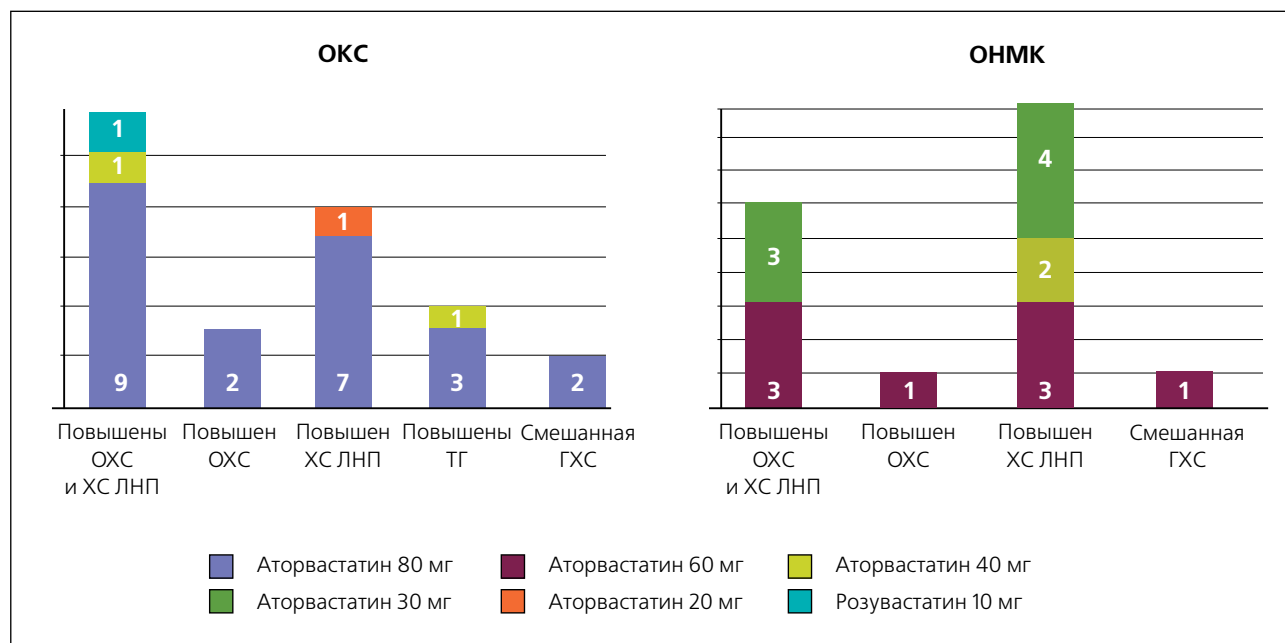
Рисунок 1. Гиполипидемическая терапия у пациентов с ОКС и ОНМК в период госпитализации



1 пациенту назначен аторвастатин в дозе 20 мг и 1 пациенту – розувастатин в дозе 10 мг. При этом 19 пациентам даны рекомендации о переходе на комбинированную терапию – добавлении к статинотерапии эзетимиба в дозе 10 мг при недостижении целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л.

Пациентам с ОНМК при выписке статинотерапия в высокоинтенсивном режиме была назначена в половине случаев (53%): 7 больным (41%) рекомендован прием аторвастатина в дозе 60 мг, 2 больным (12%) назначен аторвастатин в дозе 40 мг. При этом 8 пациентам (47%) рекомендована

Рисунок 2. Рекомендованная ГЛТ больным с ОКС и ОНМК при выписке из стационара



терапия аторвастатином в дозе 30 мг. Рекомендации об увеличении дозы препаратов, а также об инициации комбинированной терапии не встречались ни в одной истории болезни, однако при этом рекомендован только контроль трансаминаз и продолжение приема аторвастатина в назначенной дозировке при нормальных цифрах АЛТ и АСТ (рис. 2).

Таким образом, настоящее исследование было инициировано с целью оценки выраженности липидных нарушений у больных ОКС и ОНМК, которые были госпитализированы в экстренном порядке в Региональный сосудистый центр на базе Краевой клинической больницы. Среди них 47 человек соответствовали критериям участия в данном исследовании, при этом 20 человек (43%) являлись лицами трудоспособного возраста. Необходимо отметить, что 78% пациентов с ОКС и 60% пациентов с ОНМК до настоящей госпитализации уже относились к категории ОВ ССР, однако лишь 17% больных в анамнезе принимали ГЛТ, при этом целевые уровни ХС ЛНП не были достигнуты ни у кого из них.

Известно, что пациентам высокого и очень высокого риска необходимо назначение интенсивной комбинированной гиполипидемической терапии. Так, монотерапия статином в высокоинтенсивном режиме способна снизить уровень ХС ЛНП на 50–55% от исходного значения, а комбинированная терапия статин + эзетимиб позволяет

снизить уровень ХС ЛНП на 65%. При применении комбинированной терапии статин + ингибитор PCSK9 возможно добиться снижения уровня ХС ЛНП на 75% [13, 14]. Прием комбинации статин + эзетимиб + ингибитор PCSK9 позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 85% от его исходных значений [15].

Учитывая, что исходный уровень ХС ЛНП у включенных в наше исследование пациентов составлял не менее 4,9 ммоль/л, даже назначаемая монотерапия статинами в высокоинтенсивном режиме позволит снизить уровень ХС ЛНП максимум до 2,5 ммоль/л, что не будет соответствовать целевым значениям для пациентов с ОВ ССР. Комбинированная терапия статин + эзетимиб позволит снизить ХС ЛНП до 1,7 ммоль/л, что также не приведет к достижению его целевых значений. Только комбинации гиполипидемических препаратов (статин + ингибитор PCSK9 или статин + эзетимиб + ингибитор PCSK9) могут помочь в достижении целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л, тем самым позволяя снизить риск развития повторных ишемических событий. Исходя из этого, в данном исследовании 28 пациентам с уровнем ХС ЛНП от 4,9 до 5,6 ммоль/л была стартово показана комбинированная терапия статин + ингибитор PCSK9, а 9 больным с уровнем ХС ЛНП от 5,7 до 7,0 ммоль/л для достижения целевых значений ХС ЛНП должна быть назначена комбинированная терапия статин + эзетимиб + ингибитор PCSK9.

Выводы

Активное использование методов первичной профилактики и коррекции нарушений липидного обмена, а также выявление ранних доклинических форм атеросклероза должны рассматриваться в качестве одного из актуальных и приоритетных направлений современной медицины. Своевременная диагностика ГХС и инициализация комбинированной гиполипидемической терапии у больных высокого и очень высокого ССР, включая использование ингибиторов PCSK9, позволит в максимально короткие сроки достигать целевого

уровня ХС ЛНП и тем самым снизить риск развития таких сердечно-сосудистых катастроф, как инфаркт миокарда и мозговой инсульт.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

There is no conflict of interest

Список литературы / References

1. Kukharchuk VV, Konovalov GA, Susekov AV, Sergienko IV, Semenova AE, Gornyakova NB, et al. Diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism for the purpose of prevention and treatment of atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(4s1):4-32. In Russian. (Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Сусеков А.В., Сергиенко И.В., Семенова А.Е., Горнякова Н.Б., Соловьева Е.Ю., Зубарева М.Ю. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(4s1):4-32).
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-995. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
3. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, et al. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ES-RF study). *Prophylactic medicine*. 2016;19(1):15-23. In Russian. (Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭС-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15-23).
4. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, Metelskaya VA, Zbernakova YuV, Rotar OP, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF STUDY for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-67. In Russian. (Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д., Метельская В.А., Жернакова Ю.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А., Бойцов С.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;4:62-67). doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
5. Martsevich SYu. News of evidence-based medicine: results of the IMPROVE-IT trial and their implications for clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):165-166. In Russian. (Марцевич С.Ю. Новости доказательной медицины: результаты исследования IMPROVE-IT и их значение для клинической практики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(2):165-166). doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-165-166.
6. Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Balakbonova TV, Gurevich VS, et al. Eurasian association of cardiology (EAC)/ Russian national atherosclerosis society (RNAS, Russia) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian heart journal*. 2020;(2):6-29. In Russian. (Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Балахонova Т.В., Гуревич В.С., Зелвеян П.А., Мураталиев Т.М., Мырзахметова Г.Ш., Суджаева О.А., Шек А.Б., Азизов В.А., Горнякова Н.Б., Качковский М.А., Малышев П.П., Покровский С.Н., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(2):6-29). doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
7. Varughese MG, Desbotels M, Ballantyne CM. Why Combination Lipid-Lowering Therapy Should be Considered Early in the Treatment of Elevated LDL-C For CV Risk Reduction. *Am Col Cardiol*. 2022. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2022/06/01/12/11/why-combination-lipid-lowering-therapy-should-be-considered> (дата обращения 02.08.2023).
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.

10. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, Panchenko EP, Shakhnovich RM, Yavelov IS, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. In Russian. (Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищников Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Абузов С.А., Алексян Б.Г., Архипов М.В., Васильева Е.Ю., Галявич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрытник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шпектор А.В., Якушин С.С. 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.
11. Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. In Russian. (Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103). doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
12. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical guidelines, 2022. In Russian. (Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клин. рек. МЗ РФ, 2022).
13. Malyarevskaya OV, Namitkov AM, Kruchinova SV, Kosmacheva ED. PCSK9 inhibitors: role in reducing cardiovascular diseases. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):32-40. In Russian (Малыревская О.В., Намитков А.М., Кручинова С.В., Космачева Е.Д. Ингибиторы PCSK9: роль в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):32-40). doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-32-40.
14. Sedukh DYU, Kashtalap VV, Kbyachkova ON, Petrova TS, Barbarash OL. Intensification of lipid-lowering therapy in very high-risk patients: potential of combination with PCSK9 inhibitors. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5030. In Russian. (Седых Д.Ю., Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Петрова Т.С., Барбараш О.Л. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска: возможности комбинации с ингибиторами PCSK9. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5030). doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5030.
15. Blokhina AV, Ershova AI, Limonova AS, Kopylova OV, Meshkov AN, Drapkina OM. PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice: Experience of a Specialized Lipid Center. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):808-815. In Russian. (Блохина А.В., Ершова А.И., Лимонова А.С., Копылова О.В., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(6):808-815). doi: 10.20996/1819-6446-2021-12-01.

Концепция дистального гибридного вмешательства при атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0005

© А.А. Кучай^{1,3}, А.Н. Липин^{1,2}, П.С. Курьянов⁴, Н.Н. Груздев¹, К.А. Ахмадзас¹, Н.Р. Карелина³, Л.Ю. Артюх³

¹ Городской центр спасения конечностей, СПб ГУЗ ГБ №14, г. Санкт-Петербург

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург

⁴ Городской центр диабетической стопы и хирургической инфекции, СПб ГБУЗ Городская больница Святого Великомученика Георгия, г. Санкт-Петербург

Аннотация

Оперативное лечение критической ишемии нижних конечностей, вызванной окклюзией поверхностной бедренной артерии при ее атеросклеротическом поражении, остается проблемой в современной сосудистой хирургии. После открытых реконструктивных операций возникает существенный риск тромбозов и инфекционных осложнений. При интервенционных оперативных вмешательствах сложно получить хорошие результаты при множественных и протяженных окклюдующих поражениях.

В связи с этим ведется поиск новых подходов к оперативному лечению атеросклеротического поражения нижних конечностей. В статье предлагается концепция применения дистального гибрида, как универсального решения клинических случаев с различными морфологиями критической ишемии нижних конечностей. Доказательной базой послужили множественные научные публикации по данной тематике, а также исследования, выполненные на базе городского центра спасения конечностей ГБ №14. Выполнен сравнительный анализ немедленных и отсроченных результатов операций согласно концепции дистального гибрида с другими методами.

Цель. Улучшить результаты реваскуляризации нижней конечности при протяженной окклюзии поверхностной бедренной артерии (ПБА) в сочетании с поражением артерий оттока.

Материал и методы. В исследование включены пациенты с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности (ХИУПК), с протяженной (>20 см) окклюзией артерий бедренно-подколенного сегмента и сильным поражением каналов оттока (хроническая артериальная недостаточность 4 ст.). 1-я группа пациентов (n=40, возраст 68,9±7,9 года, 75,0% – мужчины): провели гибридные вмешательства (аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование с эндоваскулярной реверсивной коррекцией пути), 2-я группа пациентов (n=35, возраст 64,17±11,2 года, 80,0% – мужчины): провели аутовенозное бедренно-большеберцовое шунтирование (БТШ).

Результаты. Частота ангиосомной реваскуляризации в группах дистального гибридного вмешательства (ДГВ) и БТШ составляла 90,0% и 69,2% соответственно. Группы не различались по частоте предоперационных осложнений и послеоперационных койко-дней. Через 1 год группы ДГВ и БТШ не отличались друг от друга с точки зрения общей выживаемости (87,1% и 82,5%), сохранности конечностей (73,7% и 74,9%), свободы от повторных реваскуляризаций (96,0% и 82,0%) и коэффициента лечения трофических дефектов (88,2% и 80,0%). Первичное отцовство шунта после 1 года составляло 80,8 % в группе ДГВ и 53,2 % в группе БТШ.

Вывод. Наиболее эффективным подходом к полной реабилитации является гибридный метод реваскуляризации ХИУПК. Высокая эффективность метода определяется мультимодальным подходом с кумуляцией преимуществ открытых и эндоваскулярных методов.

Ключевые слова: атеросклероз, критическая ишемия нижних конечностей, бедренно-тибиальное шунтирование, реваскуляризация, окклюзия, ангиопластика, гибридная операция.

Для цитирования: Кучай Аршад Ахмад – ORCID 0000-0002-7974-9369; Липин Александр Николаевич – ORCID 0000-0002-8347-8821; Курьянов Павел Сергеевич – ORCID 0000-0001-5844-2547; Груздев Никита Николаевич – ORCID 0009-0006-7595-1101; Атмадзас Кирилл Александрович – ORCID 0009-0000-0226-8463; Карелина Наталья Рафаиловна – ORCID 0000-0001-9409-8819; Артюх Линард Юрьевич – ORCID 0000-0001-6306-2661. Концепция дистального гибридного вмешательства при атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;3(52):37–43. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0005.

The hybrid surgery concepts for atherosclerotic lesions of lower limb arteries

A. A. Kuchay^{1,3}, A.N. Lipin^{1,2}, P.S. Kurianov⁴, N.N. Gruzdev¹, K.A. Atmatzas¹, N.R. Karelina³, L.Y. Artyukh³

¹ Limb salvage center. Saint Petersburg City Hospital № 14, Saint-Petersburg, Russia.

² S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia.

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia.

⁴ Center on Diabetic Foot and Surgical Infection, St.-George's Hospital. Saint-Petersburg, Russia.

Abstract

Surgical treatment of critical lower limb ischemia which is caused by occlusion of the superficial femoral artery at its atherosclerotic lesion remains a problem in modern vascular surgery. After open reconstructive interventions, there is always a significant risk of thrombosis and infectious complications. In interventional surgery, it is difficult to obtain good results in multiple and prolonged occlusive lesions.

In this regard, new approaches to the operative treatment of atherosclerotic lesion of lower extremities are being sought. The article offers the concept of the application of distal hybrid as a universal solution of clinical cases with different morphologies of critical lower limb ischemia. The evidence was provided by numerous scientific publications on the subject, as well as studies based on the Municipal hospital № 14, City Limb Salvage Center Saint Petersburg. The analysis of immediate and delayed results of interventions according to the concept of distal hybrid with other methods was performed.

Abstract. The study assessed the outcome of hybrid interventions done in patients with long chronic total occlusions (CTO) of the superficial femoral artery (SFA), patent proximal popliteal artery and extensive crural runoff disease. A series of conventional femoral tibial bypasses was used as historic control.

Aim. To improve the results of lower limb revascularization for extended SFA occlusion combined with tibial artery lesions.

Methods. The study included patients with CLTI (CHD 4), with a long (>20 cm) occlusion of the femoral-popliteal segment arteries and a severe lesion of the outflow channels. 1st group of patients (n=40, age 68.9 7.9, of which 75.0% are men) performed hybrid interventions (autologous femoral-popliteal bypass with endovascular reversal correction of the pathway), 2nd (n=35, age 64.17.2 years; 80.0% of men) – autologous femoral-tibial bypass (FTB).

Results. The incidence of angiosomal revascularization in the distal hybrid (DH) and FTB groups was 90.0% and 69.2%, respectively. The groups did not differ in the incidence of perioperative complications and postoperative bed days. After 1 year, the DH and FTB groups did not differ in terms of overall survival (87.1% and 82.5%), limb preservation (73.7% and 74.9%), freedom from repeat revascularizations (96.0% and 82.0%), and the rate of trophic defect healing (88.2% and 80.0%). The primary patency of the shunt after 1 year was 80.8% in the DH group and 53.2% in the FTB group.

Conclusion. The most effective approach leading to complete rehabilitation is hybrid method of CLTI revascularization. High efficiency of the technique is determined by multimodal approach with cumulation of advantages of open and endovascular methods.

Keywords: atherosclerosis, critical limb ischemia, femoral-tibial bypass, revascularization, occlusion, angioplasty, hybrid approach.

For citation: Kuchai Arshed Ahmad – ORCID 0000-0002-7974-9369; Lipin Alexander Nikolaevich – ORCID 0000-0002-8347-8821; Kuryanov Pavel Sergeevich – ORCID 0000-0001-5844-2547; Gruzdev Nikita Nikolaevich – ORCID 0009-0006-7595-1101; Atmadzas Kirill Alexandrovich – ORCID 0009-0000-0226-8463; Karelina Natalya Rafailovna – ORCID 0000-0001-9409-8819; Artyukh Linard – ORCID 0000-0001-6306-2661. The hybrid surgery concepts for atherosclerotic lesions of lower limb arteries Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;3(52):37–43. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0005.

Received/Поступила: 26.03.2023

Review received/Рецензия получена: 24.04.2023

Accepted/Принята в печать: 22.05.2023

Введение

Гемодинамически значимые поражения поверхностной бедренной артерии (ПБА) регистрируются более чем у половины пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК), вызванной облитерирующим атеросклерозом [1–4]. Эти поражения часто представлены протяженной окклюзией ПБА [3–5] и у значительной доли больных сочетаются с тяжелыми стеноокклюзирующими изменениями артерий голени [2–7] и коронарного русла. Известно, что протяженная окклюзия ПБА (свыше 20 см) в сочетании с распространенными изменениями путей оттока негативно сказывается на отдаленных результатах эндоваскулярной коррекции этого артериального сегмента [8, 9]. В связи с этим предпочтительным способом реваскуляризации при протяженных окклюзиях ПБА и многоуровневом поражении инфраингвинального сегмента остается аутовенозное шунтирование [9]. В то же время, по данным крупных исследований, при создании дистального анастомоза к тибиальным артериям (по сравнению с бедренно-подколенным шунтированием) возрастает риск ранних осложнений, таких как тромбоз шунта и высокая ампутация конечности [10], а у 30–40% пациентов даже после проведения подобной операции кровотока в конечности не восстанавливается до предполагаемого уровня. На уровне тибиального сегмента эндоваскулярная коррекция стеноокклюзирующих поражений обеспечивает высокий показатель сохранения конечности в отдаленном периоде, что не всегда коррелирует с сохранением кровотока [11]. Сочетание преимуществ и недостатков открытого и внутрисосудистого способов реконструкции при многоуровневом поражении инфраингвинального сегмента создает предпосылки для гибридной реваскуляризации конечности.

Цель

Улучшить результаты реваскуляризации нижней конечности при протяженной окклюзии ПБА в сочетании с поражением артерий голени.

Материалы и методы

На протяжении многих лет открытая хирургия считалась золотым стандартом лечения пациентов с клинической картиной КИНК. С появлением эндоваскулярной хирургии эти два метода постоянно противопоставлялись друг другу. Но в последнее время все чаще появляются сообщения о стремлении найти наилучшие варианты лечения больных с КИНК, что привело к слиянию данных направлений [12, 13].

В случае многоуровневого поражения артерий нижних конечностей чаще стали выполнять сочетанные операции, заключающиеся в одномоментном использовании открытых артериальных реконструктивных операций с эндоваскулярными процедурами (стентирование, баллонная ангиопластика и др.).

Впервые данные о применении открытой и эндоваскулярной хирургии у больного с критической ишемией нижних конечностей опубликованы в 1973 г. J. Porter, который сообщил о баллонной ангиопластике подвздошной артерии с одномоментным бедренно-бедренным перекрестным шунтированием.

В настоящее время операции по концепции дистального гибридного вмешательства (ДГВ) – это перспективное направление в лечении КИНК. В зарубежных клиниках от 5 до 21% всех операций на артериальных сосудах нижних конечностей проводят именно гибридным методом.

Технический успех гибридных вмешательств в лечении больных с КИНК составляет 90–100%. Однако отдаленные результаты отличны у разных авторов. Одни говорят, что отдаленные результаты таких операций не уступают результатам эндоваскулярных и открытых реконструкций [8]. Другие, напротив, утверждают, что в отдаленном периоде наблюдается большое число тромбозов зон реконструкций [10]. Имеется мнение, что при сочетании эндоваскулярной и «открытой» методик у одного пациента риск рестенозов и окклюзий реконструкции в отдаленном послеоперационном периоде гораздо выше, чем после выполнения стандартной открытой операции.

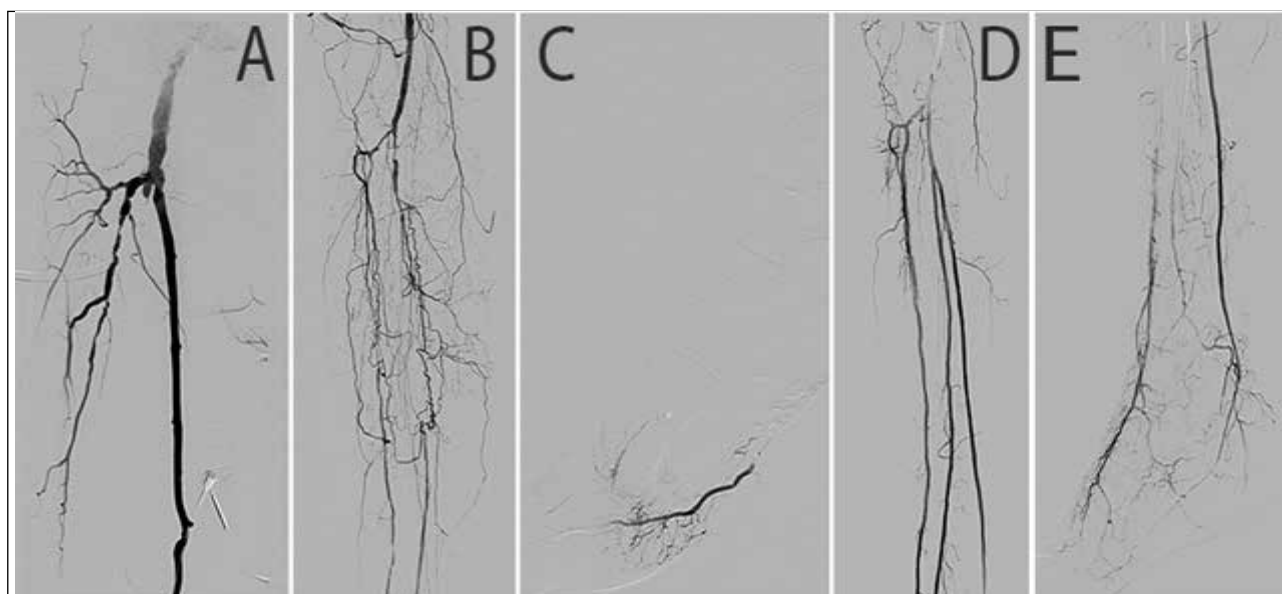
Гибридную операцию следует применять у пациентов с повышенным операционным риском, с тяжелой сопутствующей патологией при многоуровневом атеросклеротическом поражении [14], однако следует иметь в виду, что наличие IV стадии ишемии конечности, сахарного диабета и хронической почечной недостаточности (ХПН) может негативно влиять на отдаленную проходимость зон реконструкций [15–17].

В наше одноцентровое исследование были включены 75 пациентов. Критериями включения служили: КИНК (хроническая артериальная недостаточность 4 ст.) с протяженной (>20 см) окклюзией артерий бедренно-подколенного сегмента [14] и тяжелым поражением путей оттока [10]. Исследование было одобрено этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете, протокол №2/10 от 10 февраля 2020 г. Все пациенты перед включением в исследование подписывали информированное согласие. Одной группе больных выполняли гибридные вмешательства (аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) с эндоваскулярной коррекцией путей оттока – «дистальный гибрид») (рис. 1), другой – только аутовенозное бедренно-тибиальное шунтирование (БТШ). В обеих группах оценивали клинические характеристики пациентов (табл. 1), технические особенности выполненных вмешательств, непосредственные результаты: ангиографический

успех, частоту ангиосомной реваскуляризации стопы, периоперационные осложнения (табл. 2) и послеоперационный койко-день, и отдаленные результаты: общую выживаемость, сохранение конечности, первичную проходимость шунта, свободу от повторных реваскуляризаций и частоту заживления трофических дефектов через 12 месяцев [18, 19].

Операция согласно концепции дистального гибрида проводится в 2 этапа. На первом проводится шунтирование бедренной артерии [15–17], а на втором – чрескожная реканализация и баллонная ангиопластика артерий голени. Первый (открытый) этап проводится под спинальной анестезией и заключается в создании БПШ или БТШ с одной из артерий голени. В качестве кондуита использовались большие подкожные вены. На этом операция может закончиться или сразу перейти во второй этап. Это зависело от клинических характеристик больного и степени выраженности трофических изменений. Второй (эндоваскулярный) этап заключается в реканализации и баллонной ангиопластике артерий голени. В случае немедленного второго этапа сосудистое вмешательство производится через шунт после ушивания [8], при разобщении этапов осуществляется антеградный или контралатеральный бедренный доступ. По завершении этапа проводят триплексное исследование сосудов с оценкой остаточного стеноза.

Рисунок 1. Пример симультанного дистального гибридного вмешательства, выполненного пациенту 64 лет с КИНК и глубокими трофическими изменениями в бассейне латеральной плантарной артерии



Примечания: (А) Интродьюсер 6F установлен антеградно через боковую ветвь функционирующего БПШ; (В) селективная прямая ангиография артерий подколенно-тибиального сегмента, выполненная через интродьюсер: окклюзия всех трех артерий голени; (С) этап реканализации задней большеберцовой артерии: инъекция контрастного вещества в латеральную плантарную артерию через просвет баллонного катетера; (D) окончательный результат эндоваскулярного вмешательства: все три артерии голени функционируют; (Е) прямая ангиосомная реваскуляризация стопы.

**Таблица 1.** Исходные клинические характеристики пациентов

	ДГВ (n=40)	БТШ (n=35)	p
Возраст, годы	68,9 ± 7,9	64,17 ± 11,2	0,059
Мужчины	30 (75,0)	28 (80,0)	0,783
Артериальная гипертензия	37 (92,5)	33 (94,3)	1,000
Гиперлипидемия	22 (55,0)	20 (57,1)	1,000
ИБС	38 (95,0)	33 (94,3)	1,000
ОИМ в анамнезе	15 (37,5)	9 (25,7)	0,632
СД	19 (47,5)	10 (28,6)	0,104
Курение	22 (55,0)	20 (57,1)	1,000
ХБП	1 (2,5)	1 (2,9)	1,000
ОНМК в анамнезе	7 (17,5)	5 (14,2)	0,762
Трофический дефект			
Поверхностный	18 (45)	19 (54,3)	0,491
Глубокий	22 (55)	16 (45,7)	
Пораженная ангиосома			
ЗББА	34 (85,0)	30 (85,7)	1,000
АТС	9 (22,5)	8 (22,9)	1,000
Малоберцовая артерия	3 (7,5)	2 (5,7)	1,000

Примечания: ДГВ – дистальное гибридное вмешательство; БТШ – бедренно-тибиальное шунтирование; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; ЗББА – задняя большеберцовая артерия; АТС – артерия тыла стопы.

Таблица 2. Непосредственные (30-дневные) результаты и осложнения у пациентов после ДГВ и БТШ

	ДГВ (n=40)	БТШ (n=35)	p
Смерть, n (%)	1 (2,5)	2 (5,7)	0,596
Высокая ампутация конечности, n (%)	1 (2,5)	1 (2,9)	1,000
Тромбоз шунта, n (%)	1 (2,5)	5 (14,3)	0,092
Тромбоз артерии голени после БАП, n (%)	1 (2,5)	N/A	–
Осложнения в зоне эндоваскулярного доступа, n (%)	1 (2,5)	N/A	–
Послеоперационный койко-день	23 (1–68)	17 (1–67)	0,165

Примечания: ДГВ – дистальное гибридное вмешательство; БТШ – бедренно-тибиальное шунтирование.

Результаты

Дистальные гибридные вмешательства выполнены 40 пациентам (средний возраст 68,9±7,9 года; 75,0% мужчин), БТШ – 35 пациентам (средний возраст 64,17±11,2 года; 80,0% мужчин). По данным предоперационной ангиографии в группе ДГВ у большинства пациентов (65,0%) имела место протяженная окклюзия ПБА в сочетании с доступной шунтированию подколенной артерией (ПКА)

и окклюзией всех трех артерий голени, у части выявлена окклюзия 3 сегмента ПКА при проходимость 1 и 2 сегментах (22,5%), у 12,5% больных – проходимость ПКА и стенозированная малоберцовая артерия как единственный путь оттока. В группе ДГВ эндоваскулярная коррекция путей оттока после аутовенозного БПШ выполнялась либо в тот же день, либо спустя 2–10 дней после открытой реконструкции. У пациентов в группе БТШ чаще всего находили окклюзии ПБА или ПКА. Во время

операции дистальный анастомоз всегда формировали с одной артерией голени. Частота ангиосомной реваскуляризации в группах ДГВ и БТШ составила 90,0 и 69,2% соответственно. Группы не различались по частоте периоперационных осложнений и послеоперационному койко-дню. Через 12 месяцев группы ДГВ и БТШ не различались по показателям общей выживаемости (87,1 и 82,5%), сохранению конечности (73,7 и 74,9%), свободе от повторных реваскуляризаций (96,0 и 82,0%) и частоте заживления трофического дефекта (88,2 и 80,0%). Первичная проходимость шунта через 12 месяцев составила 80,8% в группе ДГВ и 53,2% в группе БТШ ($p = 0,041$).

В отдаленных результатах выживаемость без ампутации, первичная проходимость шунта и первичная проходимость артерий оттока после БАП/стентирования через 1 год составили соответственно 82,1% (95% ДИ: 66,8–97,4); 77,7% (95% ДИ: 61,7–93,7); 31,8% (95% ДИ: 22,5–41,1). Через 2 года – 75% (95% ДИ: 66,3–83,7); 58% (95% ДИ: 48,1–67,9); 25% (95% ДИ: 16,3–33,7).

В группе сравнения (бедренно-тибиальное шунтирование) ранняя летальность, частота раннего тромбоза шунта, выживаемость без ампутации и первичная проходимость шунта через 1 год составили соответственно 4,3% (95% ДИ: 0–8,3); 13% (95% ДИ: 6,1–19,9); 69,6% (95% ДИ: 56,0–83,1); 57,1% (95% ДИ: 42,9–71,3). Таким образом, по всем показателям имелись статистически недостоверные различия в пользу гибридного подхода.

Обсуждение и выводы

Суммируя данные об отдельных преимуществах и недостатках различных хирургических методов лечения КИНК, можно прийти к выводу, что наиболее эффективным, современным безопасным методом лечения у больных с повышенным

операционным риском является именно гибридный метод, сочетающий открытую артериальную реконструкцию с эндоваскулярными манипуляциями, который имеет высокий потенциал к полной реабилитации пациентов. Гибридные вмешательства представляются нам особенно обоснованными у пациентов с протяженной (>20 см) окклюзией ПБА в сочетании со значимым стеноокклюзирующим поражением артерий голени.

Дистальные гибридные вмешательства – это эффективная стратегия реваскуляризации у пациентов с КИНК при протяженной окклюзии ПБА в сочетании с функционирующей подколенной артерией и тяжелым поражением путей оттока. По сравнению с бедренно-тибиальным шунтированием, гибридные вмешательства обеспечивали более высокую первичную проходимость шунта при сопоставимых показателях сохранения конечности, выживаемости и заживления трофического дефекта. При этом, несмотря на распространенные окклюзирующие изменения путей оттока, риск раннего тромбоза шунта при гибридных вмешательствах был небольшим. Для получения более детальных данных о возможных преимуществах такого подхода к реваскуляризации необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Walden R, Adar R, Rubinstein ZJ, Bass A. Distribution and symmetry of arteriosclerotic lesions of the lower extremities: an arteriographic study of 200 limbs. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1985;8(4):180-182. doi: 10.1007/BF02552893.
2. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, Bhatt DL, Johnson KW. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2152-2163. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.002.
3. Chung J, Modrall JG, Knowles M, Xiang O, Lavery LA, Timaran CH. Arteriographic patterns of atherosclerosis and the association between diabetes mellitus and ethnicity in chronic critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2017;40:198-205. doi: 10.1016/j.avsg.2016.11.003.
4. Rueda CA, Nebler MR, Perry DJ, McLafferty RB, Casserly IP. Patterns of artery disease in 450 patients undergoing revascularization for critical limb ischemia: implications for clinical trial design. *J Vasc Surg*. 2008;47(5):995-999. doi: 10.1016/j.jvs.2007.11.055.
5. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A description of the severity and extent of disease using the Bollinger angiogram scoring method and the TransAtlantic Inter-Society Consensus II classification. *J Vasc Surg*. 2010;51(5 Suppl):32S-42S. doi: 10.1016/j.jvs.2010.01.075.



6. Blair JM, Gewertz BL, Moosa H, Lu CT. Percutaneous transluminal angioplasty versus surgery for limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 1989;9(5):698-703. doi: 10.1067/mva.1989.vs0090698.
7. Palena LM, Diaz-Sandoval LJ, Sultato E, Brigato C, Alessandro Candeo RT. Feasibility and 1-year outcomes of subintimal revascularization with Supera® stenting of long femoropopliteal occlusions in critical limb ischemia: the “Supersub” study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(5):910-920. doi: 10.1002/ccd.26863.
8. Davies MG, Saad WE, Peden EK, Mohiuddin IT, Naoum JJ, Lumsden AB. Impact of runoff on superficial femoral artery endoluminal interventions for rest pain and tissue loss. *J Vasc Surg.* 2008;48(3):619-625. doi: 10.1016/j.jvs.2008.04.013.
9. Ab Chong AK, Tan CB, Wong MW, Cheng FS. Bypass surgery or percutaneous transluminal angioplasty to treat critical lower limb ischaemia due to infrainguinal arterial occlusive disease? *Hong Kong Med J.* 2009;15(4):249-254.
10. Moxey PW, Hofman D, Hinchliffe RJ, Jones K, Thompson MM, Holt PJ. Trends and outcomes after surgical lower limb revascularization in England. *Br J Surg.* 2011;98(10):1373-1382. doi: 10.1002/bjs.7547.
11. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, Durazzo Anai ES. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2008;47(5):975-981. doi: 10.1016/j.jvs.2008.01.005.
12. Cotroneo AR, Iezzi R, Marano G, Fonio P. Hybrid therapy in patients with complex peripheral multifocal steno-obstructive vascular disease: two-year results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30:355-361. doi: 10.1007/s00270-005-0296-5.
13. Zhou M, Huang D, Liu C, Liu Z, Zhang M. Comparison of hybrid procedure and open surgical revascularization for multilevel infrainguinal arterial occlusive disease. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1595-1603. doi: 10.2147/CIA.S66860.
14. Conte MS, Bradbury AW, Kolb P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(1S):S1-S109.e33. doi: 10.1016/j.jevs.2019.05.006.
15. Toursarkissian B, D'Ayala M, Stefanidis D, Shireman PK, Harrison A, Schoolfield J, Sykes MT. Angiographic scoring of vascular occlusive disease in the diabetic foot: relevance to bypass graft patency and limb salvage. *J Vasc Surg.* 2002;35(3):494-500. doi: 10.1067/mva.2002.120046.
16. Gruss JD, Heimer W. Results of femoropopliteal and femorotibial greater saphenous vein in situ bypass. Life table analysis. *Int Angiol.* 1992;11(2):94-105.
17. Heimer W, Uy J, Geissler C, Gruss JD. Femoropopliteal and femorotibial greater saphenous vein “in situ” reconstructions in nonselected patients. Life table analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1993;34(4):303-305.
18. Iida O, Takabara M, Soga Y, Yamauchi Y, Hirano K, Tazaki J, et al. Impact of angiosome-oriented revascularization on clinical outcomes in critical limb ischemia patients without concurrent wound infection and diabetes. *J Endovasc Ther.* 2014;21(5):607-615. doi: 10.1583/14-4692R.1.
19. Alexandrescu VA, Brochier S, Limbba A, Balthazar S, Kbelifa H, Azdad K, et al. Healing of diabetic neuroischemic foot wounds with vs without wound-targeted revascularization: preliminary observations from an 8-year prospective dual-center registry. *J Endovasc Ther.* 2020;27(1):20-30. doi: 10.1177/1526602819885131.
20. Mannick JA, Jackson BT, Coffman JD, Hume DM. Success of bypass vein grafts in patients with isolated popliteal artery segments. *Surgery.* 1967;61(1):17-25.
21. Kuchay AA, Lipin AN, Antropov AV, et al. Treatment of multilevel lesions of arteries in lower extremities in cases of CLTI. *Medical Alliance.* 2022;10(S3):187-189.

Параметры артериальной ригидности как неинвазивные маркеры ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0006

© В.Э. Олейников, А.А. Хромова, Л.И. Салымова, К.Н. Полежаева, Ю.А. Томашевская

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза

Аннотация

Цель. Изучение классических факторов риска (ФР) и структурно-функциональных свойств артерий различного калибра у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) моложе 50 лет с сердечно-сосудистым анамнезом и без него для определения неинвазивных параметров, способных прогнозировать развитие кардиоваскулярной патологии.

Материал и методы. В исследование вошли 128 больных ИБС с анамнезом кардиоваскулярной патологии и без него и 31 здоровый доброволец. Были изучены факторы риска (ФР): пол, отягощенная наследственность, курение, артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, нарушение углеводного обмена. Проведена комплексная оценка артериального русла с применением ультразвукового исследования общих сонных артерий с использованием технологии RF, объемной сфигмографии и анализа функции эндотелия.

Результаты. У здоровых лиц в 58% случаев отмечен один ФР, еще почти у трети – два ФР. В группе ИБС с субклинической кардиоваскулярной патологией в 83% случаев наблюдалось 2–4 ФР, в группе ИБС с анамнезом ССЗ в 97% – 3–6 ФР.

По данным, полученным в ходе неинвазивного исследования артериального русла, в отношении большинства параметров были обнаружены явные различия между пациентами с различными формами ИБС и здоровыми лицами.

По результатам исследования с учетом корреляций между показателями была создана многофакторная модель наличия ИБС, включающая ТКМ, R/L-PWV, ПЗВД, ОТ. Уровень R² составил 0,61; F(4,84) = 32,5 (p < 0,001). Разработанная модель имеет вид следующей формулы: $Y = -1,805 + 0,001X_1 + 0,060X_2 - 0,010X_3 + 0,012X_4$.

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали ухудшение показателей структурно-функционального состояния артерий у больных ИБС в молодом возрасте независимо от наличия анамнеза сердечно-сосудистой патологии. Поэтому раннее выявление маркеров атеросклеротического поражения сосудистой стенки с использованием неинвазивных методов может способствовать своевременному верифицированию кардиоваскулярной патологии у молодого контингента больных.

Ключевые слова: атеросклероз, ИБС, факторы риска, артериальная жесткость, прогнозирование, неинвазивные параметры, здоровые, молодой возраст.

Для цитирования: Олейников Валентин Эливич – ORCID 0000–0002–7463–9259; Хромова Ангелина Анатольевна – ORCID 0000–0001–7239–6620; Салымова Людмила Ивановна – ORCID 0000–0001–7130–0316; Полежаева Кристина Николаевна – ORCID 0000–0002–4227–4638; Томашевская Юлия Анатольевна – ORCID 0000–0003–3374–9205. Параметры артериальной ригидности как неинвазивные маркеры ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;3(52):44–51. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0005.

Parameters of arterial stiffness as non-invasive markers of coronary heart disease in young people

V.E. Oleinikov, A.A. Khromova, L.I. Salyamova, K.N. Polezhaeva, Y.A. Tomashevskaya

Penza State University, Therapy, Penza, Russia

Summary

Objective: to study classical risk factors (RFs) and structural and functional properties of arteries of various calibers in patients with coronary heart disease (CHD) younger than 50 years old with and without a cardiovascular history to determine non-invasive parameters that can predict the development of cardiovascular pathology.

Material and methods. The study included 128 IHD patients with and without a history of cardiovascular disease and 31 healthy volunteers. Risk factors (FRs) were studied: gender, family history, smoking, arterial hypertension, obesity, dyslipidemia, impaired carbohydrate metabolism. A comprehensive assessment of the arterial bed was carried out using ultrasound examination of the common carotid arteries using RF technology, volumetric sphygmography, and endothelial function analysis.

Results. In healthy individuals, one risk factor was noted in 58% of cases, and two risk factors were noted in almost a third. In the group of coronary artery disease with subclinical cardiovascular pathology, 83% had from two to four risk factors, in the group of ischemic heart disease with a history of CVD, 3–6 risk factors were observed in 97%.

According to the data obtained in the course of a non-invasive study of the arterial bed, in relation to most parameters, clear differences were found between patients with various forms of coronary artery disease and healthy individuals.

Based on the results of the study, taking into account the correlations between the indicators, a multifactorial model for the presence of coronary artery disease was created, including CIMT, R/L-PWV, PVD, OT. The R² level was 0.61; F(4.84) = 3 2.5 (p < 0.001). The developed model has the form of the following formula: $Y = -1.805 + 0.001X_1 + 0.060X_2 - 0.010X_3 + 0.012X_4$.

Conclusion. The results of the study demonstrated the deterioration of the structural and functional state of the arteries in patients with coronary artery disease at a young age, regardless of the history of cardiovascular pathology. Therefore, early detection of markers of atherosclerotic lesions of the vascular wall using non-invasive techniques can contribute to the timely verification of cardiovascular pathology in a young group of patients.

Keywords: atherosclerosis; ischemic heart disease; risk factors; arterial stiffness; prediction, non-invasive parameters, healthy; young age.

For citation: Oleinikov Valentin Elivich ORCID 0000-0002-7463-9259; Khromova Angelina Anatolievna ORCID 0000-0001-7239-6620; Salyamova Lyudmila Ivanovna ORCID 0000-0001-7130-0316; Polezhaeva Kristina Nikolaevna ORCID 0000-0002-4227-4638; Tomashevskaya Julia Anatolyevna ORCID 0000-0003-3374-9205. Parameters of arterial stiffness as non-invasive markers of coronary heart disease in young people. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;3(52):44–51. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0006.

Received/Поступила: 21.04.2022

Review received/Рецензия получена: 12.05.2023

Accepted/Принята в печать: 09.06.2023

Введение

Несмотря на несомненные успехи современной кардиологии, ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет одну из лидирующих позиций среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности взрослого населения в Российской Федерации (РФ) [1].

Однако в настоящее время данная патология все чаще диагностируется среди людей молодого возраста, что связано с высокой распространенностью

в первую очередь таких традиционных факторов риска (ФР), как курение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, дислипидемия [2, 3].

Кардиоваскулярная патология в молодом возрасте часто манифестирует острыми сердечно-сосудистыми событиями, нередко приводящими к фатальным исходам. Трудности своевременной диагностики ИБС отчасти обусловлены безболевым ишемией или атипичными симптомами заболевания. Как следствие, первым проявлением ИБС почти в 50% случаев является инфаркт миокарда (ИМ) [4, 5].

Используемые в настоящее время алгоритмы оценки сердечно-сосудистого риска базируются на традиционных ФР, учитывая лишь возрастной контингент лиц старше 45 лет, тем самым исключая возможность их применения у людей более молодого возраста. Поэтому вопрос о недостаточной диагностической способности существующих моделей прогнозирования кардиоваскулярного риска остается открытым. Перспективным является поиск новых признаков, более точно определяющих вероятность развития сердечно-сосудистых событий. Также необходимо совершенствование методов ранней диагностики доклинических атеросклеротических изменений в артериальном русле. В связи с чем разрабатываются новые и оптимизируются уже имеющиеся алгоритмы оценки риска кардиоваскулярной патологии у людей молодого возраста.

Цель настоящего исследования состояла в изучении классических ФР и структурно-функциональных свойств артерий различного калибра у больных ИБС моложе 50 лет с сердечно-сосудистым анамнезом и без него для определения неинвазивных параметров, способных прогнозировать развитие кардиоваскулярной патологии.

Материал и методы

В исследование вошли 128 пациентов с ИБС и 31 здоровый доброволец. Локальный этический комитет ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» одобрил протокол и первичную документацию.

Включали больных с ИБС в возрасте от 30 до 50 лет (средний возраст 43 (40; 48) года). В зависимости от формы заболевания диагноз верифицировали по данным коронароангиографии, изменениям на ЭКГ, по динамике кардиоспецифических белков, холтеровского мониторирования ЭКГ, документированной госпитализации по поводу стабильной и нестабильной стенокардии.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология; ХСН III-IV функционального класса, в том числе в анамнезе; сахарный диабет 1 и 2 типа, нарушение мозгового кровообращения за последние 6 месяцев, хроническая болезнь почек выше 3а стадии, АГ 3-й степени, нарушения сердечного ритма и проводимости.

Больные были разделены на группы. В 1-ю группу вошли 60 пациентов с диагностированным впервые острым коронарным синдромом без анамнеза ИБС и АГ. Вторую группу составили 68 человек с кардиоваскулярной патологией в анамнезе: любая форма ИБС и/или АГ.

Группа контроля (К) была сформирована из 31 здорового добровольца в возрасте $42,8 \pm 3,0$ года. Критерии включения: отсутствие жалоб, анамнестических, физических, лабораторных и данных ЭКГ, указывающих на наличие кардиоваскулярной или иной патологии; оптимальные/

нормальные значения офисного артериального давления (АД); отсутствие любой медикаментозной терапии.

В исследовании изучали классические ФР: пол, наследственность, курение, АГ, ожирение, дислипидемию, нарушение углеводного обмена [3]. Ожирение диагностировали при значении индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² [5]. Также у всех обследуемых измеряли окружность талии (ОТ).

Уровень глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ) определяли с помощью аппарата OLYMPUS AU400 (Olympus Corporation, Япония) с последующим расчетом холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛНП) и невысокой плотности (ХС неЛВП).

На ультразвуковом сканере MyLab (Esaote, Италия) с использованием технологии RF оценивали толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА), коэффициент поперечной растяжимости (DC), коэффициент поперечной податливости (CC), индексы жесткости α и β , локальную СРПВ (locPWV).

На приборе VaSera (Fukuda Denshi, Япония) методом объемной сфигмографии исследовали СРПВ в артериях преимущественно эластического типа справа и слева (R/L-PWV), в артериях преимущественно мышечного типа (B-PWV), индекс аугментации (AI), лодыжечно-плечевой индекс справа и слева (R/L-ABI), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева (CAVI).

Функцию эндотелия изучали методом потокозависимой вазодилатации (ПЗВД) в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией с регистрацией диаметра плечевой артерии и скорости кровотока до и после пробы, ПЗВД, индекса реактивности (IRe).

Больным ИБС обследование проводили на фоне стандартной фармакотерапии соответствующей нозологии по рекомендациям РКО.

Статистический анализ результатов проведен с помощью лицензионной программы Statistica 13.0. Параметрические данные представлены в виде $M \pm SD$, непараметрические – Me (Q 25%; Q 75%). Критерий Стьюдента применялся при параметрическом характере распределения; при непараметрическом распределении использовали критерий Манна-Уитни. Критерий χ^2 применяли при изучении качественных параметров. Для выявления независимых переменных и построения многофакторной модели использовали логистический регрессионный анализ. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Сравниваемые лица не отличались по возрасту и значениям клинического АД (табл. 1). При анализе традиционных ФР в группах ИБС с анамнезом ССЗ и без такового преобладали мужчины. Также

Таблица 1. Традиционные факторы риска в группах сравнения

Группы	Здоровые лица (n=31)	ИБС без анамнеза ССЗ (n=60)	ИБС с анамнезом ССЗ (n=68)	Отличия между группами
	К	1	2	
Немодифицируемые факторы риска				
Возраст, годы	42,8 ± 3,0	43 (40; 48)	43 (39; 48)	$P_{K-1} = 0,08$ $P_{K-2} = 0,25$ $p_{1-2} = 0,36$
Мужской пол, n (%)	14 (45,2)	54 (90)	60 (88,2)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,16$
Отягощенная наследственность, n (%)	11 (35,5)	27 (45)	35 (51,5)	$P_{K-1} = 0,13$ $P_{K-2} = 0,28$ $p_{1-2} = 0,36$
Модифицируемые факторы риска				
Курение, n (%)	0 (0)	36 (60)	38 (55,9)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,12$
Наличие АГ, n (%)	0 (0)	0 (0)	65 (95,6)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,56$
ИМТ, кг/м²	23,9 ± 2,9	26,4 (23,8; 29)	28,1 ± 3,5	$p_{K-1,2} ;$ $p_{1-2} < 0,01$
ИМТ ≥30 кг/м², n (%)	0 (0)	9 (15)	21 (30,9)	$p_{K-1,2} ;$ $p_{1-2} < 0,01$
ОТ ≥102 см у мужчин/ ≥88 см у женщин, n (%)	0 (0)	16 (26,7)	25 (36,8)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,36$
Глюкоза венозной крови натощак, ммоль/л	5,2 ± 0,4	5,7 (5,2; 6,6)	6,1 (5,3; 7,3)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,41$
ОХС, ммоль/л	4,7 ± 0,5	5,8 ± 1,2	6,0 ± 1,4	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,57$
ХС ЛНП, ммоль/л	2,4 ± 0,6	3,9 ± 1,4	3,8 ± 1,3	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,64$
ХС ЛВП, ммоль/л	1,8 ± 0,3	1,2 (1,0; 1,4)	1,2 (1,1; 1,4)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,29$
ТГ, ммоль/л	1,0 ± 0,4	1,4 (0,8; 1,9)	1,5 (1,0; 2,1)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,18$
ХС неЛВП, ммоль/л	2,9 ± 0,6	4,4 ± 1,4	4,7 ± 1,5	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,31$
КА	1,7 (1,3; 2)	3,6 (2,6; 5,2)	3,9 ± 1,7	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,44$

Примечания: АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, КА – коэффициент атерогенности, ОТ – окружность талии, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС неЛВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности; p – достоверность.

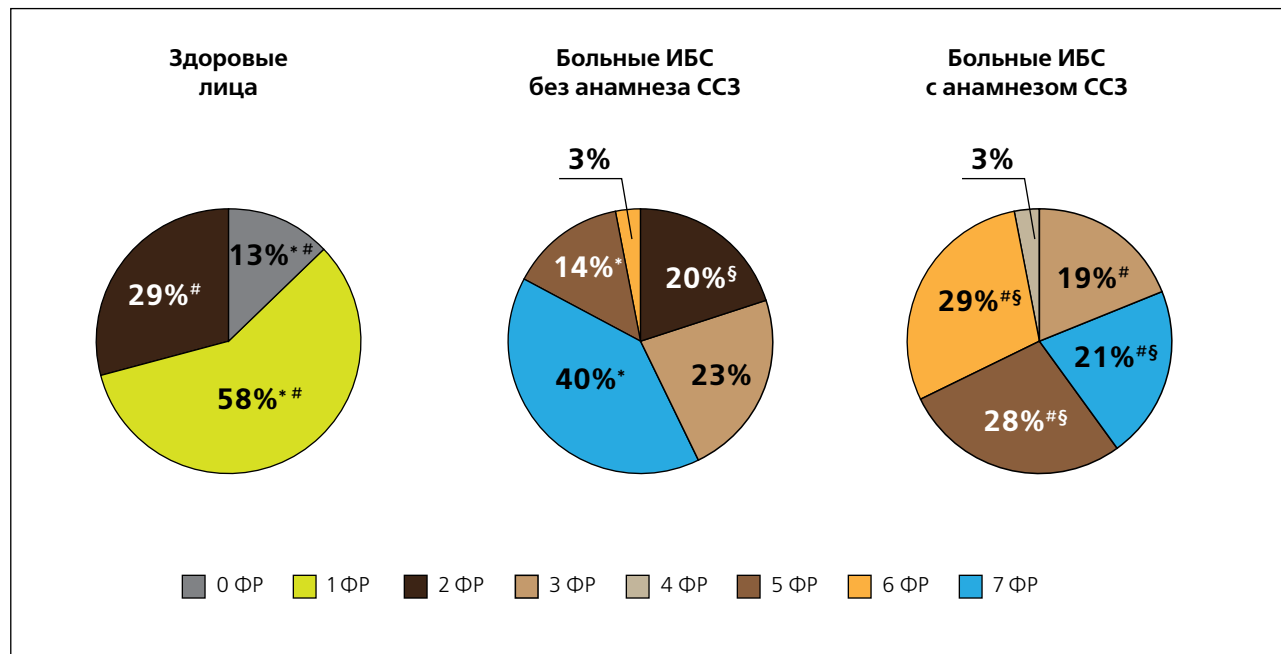
в данных группах установлена высокая частота курения. У пациентов 2-й группы наблюдалась АГ в 95,6% случаев длительностью в среднем 5 (2; 10) лет. Минимальные значения ИМТ отмечались у здоровых людей, промежуточные – у больных ИБС

с субклинической кардиоваскулярной патологией, максимальные – у пациентов с ИБС и анамнезом ССЗ. При этом частота абдоминального ожирения была сопоставимой в 1-й и 2-й группах, преобладая над группой К.

Зарегистрирован высокий уровень глюкозы у больных ИБС с анамнезом ССЗ и без. Уровень ОХС, ХС ЛНП, ТГ, ХС нЛВП, КА был выше в 1-й и 2-й группах в отличие от здоровых лиц. Тогда как высокие значения ХС ЛВП преобладали в группе К.

У здоровых лиц в 58% случаев отмечен один ФР, еще почти у трети – два ФР (рис. 1). В группе ИБС с субклинической кардиоваскулярной патологией в 83% наблюдалось 2–4 ФР, в группе ИБС с анамнезом ССЗ в 97% – 3–6 ФР.

Рисунок 1. Количество факторов сердечно-сосудистого риска в группах сравнения



Примечания: * $p < 0,05$ – достоверные отличия между здоровыми лицами и больными ИБС без анамнеза ССЗ; # $p < 0,05$ – достоверные отличия между здоровыми лицами и больными ИБС с анамнезом ССЗ; § $p < 0,05$ – достоверные отличия между больными ИБС без анамнеза ССЗ и с анамнезом.

Согласно результатам, полученным в ходе неинвазивного исследования артериального русла, в отношении большинства параметров были обнаружены явные различия между пациентами с различными формами ИБС и здоровыми лицами (табл. 2).

По результатам УЗИ ОСА с использованием технологии RF выявлены более высокие значения ТКИМ, индексов α и β , IosPWV и низкий уровень коэффициента DC у больных ИБС с сердечно-сосудистым анамнезом и без по сравнению со здоровыми лицами. Уровень СС был наименьшим во 2-й группе по сравнению с контрольной.

При анализе объемной сфигмографии выявлены сопоставимо высокие значения СРПВ в артериях преимущественно эластического типа, AI в группах ИБС в отличие от здоровых лиц при отсутствии различий по СРПВ в артериях преимущественно мышечного типа. Индекс CAVI был увеличен только во 2-й группе. В свою очередь низкий уровень R/L-ABI отмечен у больных ИБС.

Результаты пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией продемонстрировали высокую частоту эндотелиальной дисфункции по данным ПЗВД и ИРе у пациентов с разными вариантами ИБС по сравнению со здоровыми лицами (рис. 2).

Своевременное выявление лиц с высоким риском ИБС без предшествующего кардиоваскулярного анамнеза представляет наибольший интерес, поэтому в данной группе был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (табл. 3).

Поскольку у части пациентов обследование проводили в острую стадию заболевания, в анализ не включали лабораторные показатели. По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа выявлены следующие независимые переменные: ОТ, курение, ТКИМ, DC, индексы α и β , IosPWV , R/L-PWV, B-PWV, AI, R/L-ABI, CAVI, ПЗВД. В дальнейшем с учетом корреляций между показателями была создана многофакторная модель наличия ИБС, включающая ТКИМ, R/L-PWV, ПЗВД, ОТ (табл. 3). Уровень R^2 составил 0,61; $F(4,84)=32,5$ ($p < 0,001$).

Разработанная модель имеет вид следующей формулы:

$$Y = -1,805 + 0,001X_1 + 0,060X_2 - 0,010X_3 + 0,012X_4,$$

где X_1 – ТКИМ, $\mu\text{м}$; X_2 – R/L-PWV, м/с; X_3 – ПЗВД, %; X_4 – ОТ, см; Y – переменная отклика, при значении показателя близком к 0 делается вывод о низком риске развития ИБС, к 1 – о высоком.

**Таблица 2.** Структурно-функциональные характеристики артерий в группах сравнения

Группы	Здоровые лица (n=31)	ИБС без анамнеза ССЗ (n=60)	ИБС с анамнезом ССЗ (n=68)	Отличия между группами
	К	1	2	
Показатели УЗИ с использованием технологии RF				
ТКИМ, μм	471,3 ± 78,7	633,0 ± 116,6	622,5 (542; 752,5)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,79$
DC, 1/кПа	0,032 ± 0,008	0,02 (0,02; 0,028)	0,02 (0,015; 0,025)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,61$
СС, мм²/кПа	1,06 ± 0,35	0,87 (0,76; 1,08)	0,82 (0,68; 1,01)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,16$
Индекс α	2,7 (2,4; 3,9)	3,8 (3,3; 5,2)	4,3 (3,6; 5,5)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,42$
Индекс β	5,3 (4,8; 6,3)	7,9 (6,8; 10,4)	8,7 (7,3; 11)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,31$
locPWV, м/с	5,4 (5,1; 6,3)	6,5 (5,9; 7,5)	6,7 (6,2; 7,8)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,18$
Показатели объемной сфигмографии				
R/L-PWV, м/с	10,2 ± 1,7	12,3 ± 1,7	12,5 (11,6; 13,5)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,27$
B-PWV, м/с	6,5 (5,7; 7,3)	7,2 ± 1,8	7,0 ± 1,7	$p_{K-1} = 0,52$ $p_{K-2} = 0,39$ $p_{1-2} = 0,41$
AI, %	0,89 (0,41; 0,98)	1,08 (0,92; 1,18)	1,04 (0,97; 1,15)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,84$
R/L-ABI	1,0 (0,96; 1,1)	0,95 (0,90; 1,02)	0,97 (0,90; 1,02)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} = 0,56$
CAVI	6,5 ± 0,8	7,3 (6,9; 8,1)	7,6 (7,3; 9,8)	$p_{K-1,2} < 0,01$ $p_{1-2} < 0,01$

Примечания: AI – индекс аугментации, B-PWV – скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно мышечного типа, CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева, СС – коэффициент поперечной податливости, DC – коэффициент поперечной растяжимости, locPWV – локальная скорость распространения пульсовой волны, R/L-ABI – лодыжечно-плечевой индекс справа и слева, R/L-PWV – скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно эластического типа справа и слева, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; p – достоверные отличия между группами сравнения.

Обсуждение

Среди проблем современного здравоохранения лидирующее место продолжают занимать ССЗ. Все чаще ИБС поражает людей молодого возраста, в свою очередь, у них достаточно часто встречается бессимптомная ишемия миокарда [4].

У относительно здоровых людей риск развития ССЗ обычно связан с влиянием комбинации нескольких ФР. Установлено, что пациенты с ИБС в молодом возрасте в 90% случаев имеют хотя бы один ФР, а раннее начало их влияния значительно увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти [2].

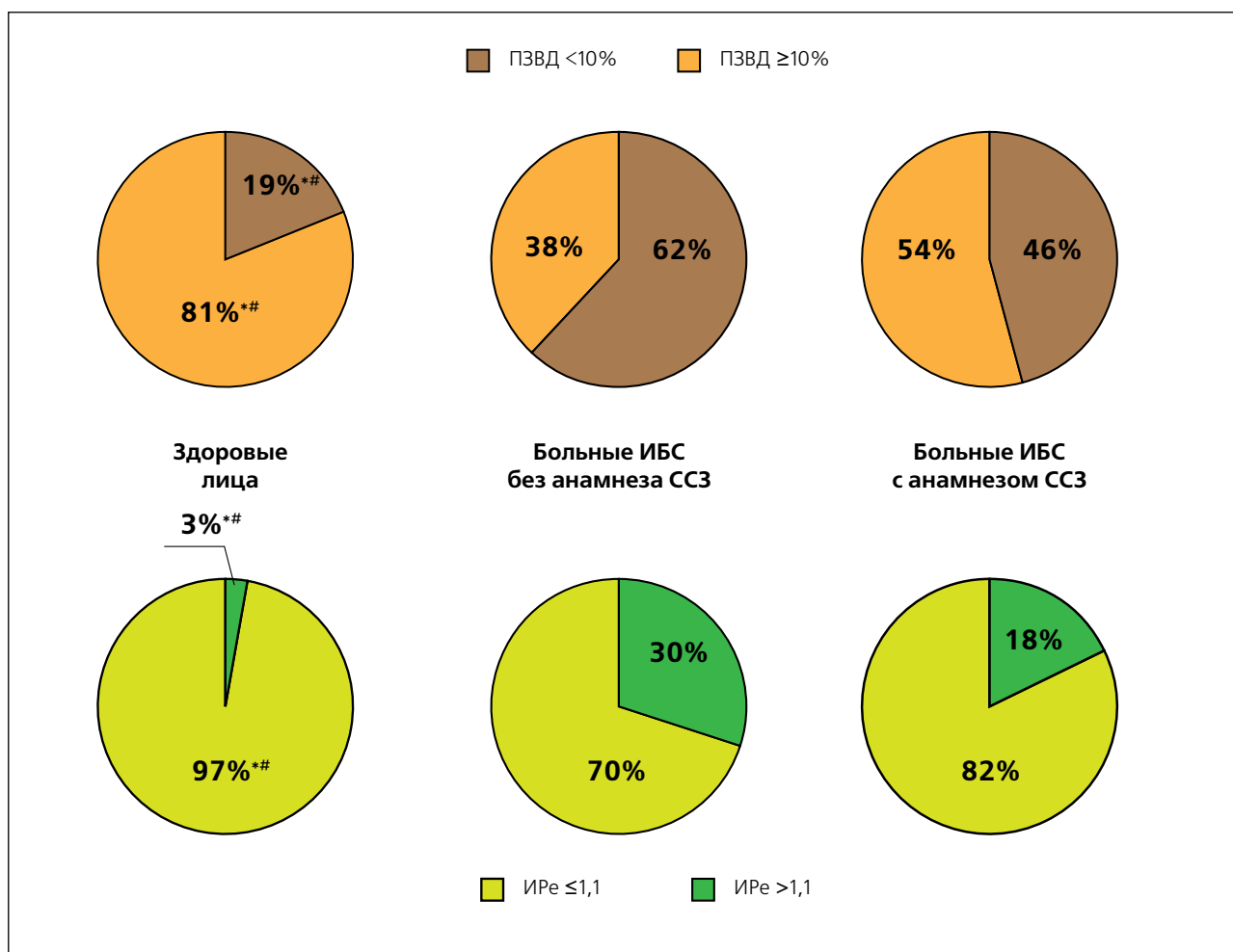
Поскольку в настоящей работе проводилось обследование лиц моложе 50 лет, среди немодифицируемых ФР развитие ИБС закономерно ассоциировалось с мужским полом, но не возрастом. При анализе модифицируемых ФР, таких как АГ, курение, гипергликемия, гиперлипидемия

и ожирение, в том числе абдоминальное, выявлены значительные различия между здоровыми лицами и пациентами с разными вариантами течения ИБС.

Употребление табачных изделий занимает ведущее место в структуре классических ФР, обуславливающих развитие ИБС в молодом возрасте [2]. Результаты нашего исследования также продемонстрировали роль табакозависимости как фактора сердечно-сосудистого риска у пациентов с анамнезом ССЗ и без по сравнению с контрольной группой.

Согласно полученным нами данным, у больных ИБС в молодом возрасте наблюдалась высокая частота абдоминального ожирения и ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$. При этом у больных без анамнеза ССЗ любой вариант ожирения отмечался в 31,7% случаев, у пациентов с сердечно-сосудистым анамнезом – в 48,5% ($p = 0,054$).

Рисунок 2. Частота эндотелиальной дисфункции по данным пробы с реактивной гиперемией в группах сравнения



Примечания: * $p < 0,05$ – достоверные отличия между здоровыми лицами и больными ИБС без анамнеза ССЗ; # $p < 0,05$ – достоверные отличия между здоровыми лицами и больными ИБС с анамнезом ССЗ.

Также в настоящем исследовании пациенты с ИБС обеих групп имели нарушения углеводного обмена в отличие от здоровых лиц. В 1-й группе гипергликемия установлена в 31,7% случаев, во 2-й группе – в 48,5%. В группе К у всех обследуемых глюкоза крови соответствовала нормальным значениям. Установлено, что преддиабет ассоциирован с повышенным риском смертности от всех причин [6].

Уровень ОХС и его атерогенных фракций напрямую связан с риском развития заболеваемости и смертности от ИБС. Нарушение липидного обмена по результатам настоящего исследования было зарегистрировано у больных ИБС как с анамнезом ССЗ, так и без него, причем не было выявлено достоверной разницы в обеих группах по всем параметрам липидного спектра. Полученные данные свидетельствуют о неадекватной гиполипидемической терапии у пациентов с предшествующей кардиоваскулярной патологией. Частота выявления дислипидемии оказалась наибольшей у больных ИБС без анамнеза ССЗ по сравнению с пациентами с ССЗ в анамнезе.

Повышенный уровень ХС нЛВП ассоциируется с увеличением риска развития ССЗ [7]. По результатам настоящего исследования нарушение липидного обмена и увеличение значения ХС нЛВП было зарегистрировано у больных ИБС обеих групп.

При анализе традиционных ФР установлено, что у здоровых людей два ФР отмечены в 29%; в группе ИБС-1 – в 20%; в группе ИБС-2 два ФР не выявлено. Таким образом, определение только классических ФР у каждого пятого пациента моложе 50 лет без сердечно-сосудистого анамнеза не позволило отнести его в группу риска развития ИБС.

Еще одним способом своевременной верификации риска ИБС является неинвазивное изучение состояния артерий.

Известно, что увеличение ТКИМ коррелирует с неблагоприятным прогнозом у лиц без клинических атеросклеротических проявлений [8, 9]. У обследуемых в настоящей работе ТКИМ определяли с использованием технологии RF с высокой точностью. Данный метод автоматически рассчитывает показатели ригидности и локального

Таблица 3. Предикторы наличия ИБС у пациентов молодого возраста

Показатель	β	SE	B	p
Однофакторный регрессионный анализ				
ОТ, см	0,516	0,091	0,021	<0,001
Курение	0,582	0,086	0,564	<0,001
ТКИМ, $\mu\text{м}$	0,593	0,085	0,002	<0,001
DC, 1/кПа	-0,517	0,091	-27,2	<0,001
Индекс α	0,403	0,097	0,125	<0,001
Индекс β	0,495	0,092	0,080	<0,001
locPWV, м/с	0,452	0,095	0,184	<0,001
R/L-PWV, м/с	0,494	0,093	0,120	<0,001
B-PWV	0,222	0,105	0,066	0,037
AI	0,528	0,091	0,913	<0,001
R/L-ABI	-0,212	0,105	-0,185	0,046
CAVI	0,383	0,099	0,138	<0,001
ПЗВД, %	-0,439	0,096	-0,020	<0,001
Многофакторный регрессионный анализ				
Свободный член	–	–	-1,805	<0,001
ТКИМ, $\mu\text{м}$	0,405	0,075	0,001	<0,001
R/L-PWV, м/с	0,246	0,074	0,060	0,001
ПЗВД, %	-0,219	0,072	-0,010	0,003
ОТ, см	0,277	0,074	0,012	<0,001

Примечания: β – коэффициент регрессии, B – угловой коэффициент, характеризующий, на какую величину в среднем изменится признак при увеличении переменной на единицу своего измерения, p – достоверность, SE – стандартная ошибка.

АД, минимизируя погрешность в измерениях и делая метод исследователь-независимым [10]. Установлено, что больные ИБС отличались от здоровых по величине ТКИМ, при этом наличие сердечно-сосудистого анамнеза не влияло на выраженность утолщения стенок ОСА. Показатели DC, индексы α и β , locPWV также были сопоставимы у пациентов с ИБС и достоверно отличались от показателей у здоровых.

Не вызывает сомнений значимость оценки показателей объемной сфигмографии. Страдающие ИБС лица, независимо от наличия анамнеза ССЗ, имели наибольшие значения СРПВ в артериях преимущественно эластического типа и индекса аугментации. В свою очередь повышенный уровень индекса CAVI оказался связан с длительным кардиоваскулярным анамнезом.

Еще одним важным неинвазивным чувствительным параметром атеросклеротических изменений и артериальной жесткости является R/L-ABI [11]. Оценка R/L-ABI позволяет повысить точность диагностики субклинического атеросклероза, независимо

от традиционных ФР [11]. В проведенной работе значения данного параметра у больных ИБС обеих групп достоверно отличались от здоровых лиц.

Оценка потокозависимой вазодилатации в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией является одной из доступных методик неинвазивной диагностики дисфункции эндотелия. Связь между вазомоторным аспектом эндотелиальной дисфункции и возникновением сердечно-сосудистых осложнений продемонстрирована в ряде исследований [12]. Результаты нашей работы выявили высокую частоту патологических реакций по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами.

На основании полученных результатов была разработана многофакторная модель прогнозирования наличия ИБС у людей без сердечно-сосудистого анамнеза, включающая оценку следующих параметров: ТКИМ, R/L-PWV, ПЗВД, ОТ.

Заключение

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали ухудшение как уже хорошо изученных, так и относительно новых показателей структурно-функционального состояния артерий у больных ИБС в молодом возрасте. Стоит отметить, что выраженность изменений сосудистой стенки практически не зависела от наличия или отсутствия в анамнезе сердечно-сосудистой патологии. Поэтому раннее выявление маркеров атеросклеротического поражения сосудистой стенки с использованием неинвазивных методик может способствовать своевременному верифицированию кардиоваскулярной патологии у молодого контингента больных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект №22–75–00059.

Financing

The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, project № 22–75–00059.

Список литературы / References

1. Health care in Russia. 2021: stat. sb. Rosstat. 2021:171. In Russian. (Здравоохранение в России. 2021: стат. сб. Росстат. 2021:171).
2. Kolosova KS, Grigoryeva NY. Features of the clinical course of coronary heart disease in patients of different age. *Medicinskij almanah*. 2020;2(63):36-41. In Russian. (Колосова К.С., Григорьева Н.Ю. Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у пациентов различных возрастных групп. *Медицинский альманах*. 2020;2(63):36-41).
3. Andreenko EYu, Yavelov IS, Loukianov MM, Vernokhaeva AN, Drapkina OM, Boytsov SA. Ischemic heart disease in subjects of young age: current state of the problem. Prevalence and cardio-vascular risk factors. *Cardiology*. 2018;10(58):53-58. In Russian. (Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., Вернохоева А.Н., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. *Кардиология*. 2018;10(58):53-58). doi: 10.18087/cardio.2018.10.10184.
4. Stable ischemic heart disease. Clin guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. In Russian. (Стабильная ишемическая болезнь сердца: клин. рек. 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076). doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
5. Ostryakov NG, Rejza VA, Godina ZN. Cardiovascular risk factors in men under 60 years old with myocardial infarction and metabolic syndrome. *Medicine: theory and practice*. 2020;3(5):45-51. In Russian. (Остряков Н.Г., Рейза В.А., Година З.Н. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда и метаболическим синдромом. *Медицина: теория и практика*. 2020;3(5):45-51). doi: 10.17816/rmmar43365.
6. He Y, Lu H, Ling Y, Liu J, Yu S, Zhou Z, et al. Prediabetes and all-cause mortality in young patients undergoing coronary artery angiography: a multicenter cohort study in China *Cardiovascular Diabetology*. 2023;22:42. doi: 10.1186/s12933-023-01776-w.
7. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalala N, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
8. Ershova AI, Balakbonova TV, Ivanova AA. The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of atherosclerosis of the carotid and femoral arteries. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;19(2):75-81. In Russian. (Ершова А.И., Балахоннова Т.В., Иванова А.А. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):75-81). doi: 10.15829/1728-88002020-2441.
9. Boitsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, Sergienko IV, Drapkina OM, Semenova AE, Urazalina SZh. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012;11(3):82-86. In Russian. (Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Драпкина О.М., Семенова А.Е., Уразалина С.Ж. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):82-86). doi: 10.15829/1728-8800-2012-3-82-86.
10. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-296. doi: 10.1159/000343145.
11. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320(3):281-297. doi: 10.1001/jama.2018.4242.
12. Lerman A, Zeiber AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111:363-368. doi: 10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14



Клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки – двойной гетерозиготы с семейной гиперхолестеринемией

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0007

© А.Н. Мешков^{1,2}, В.И. Михайлина¹, С.А. Сметнев¹, А.В. Киселева¹, Е.А. Сотникова¹, О.М. Драпкина¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Абстракт

Представлен клинический случай пациентки с семейной гиперхолестеринемией, с выраженным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) (в анамнезе до 10,57 ммоль/л) и двумя гетерозиготными вероятно патогенными вариантами в двух генах LDLR (ENSP00000454071.1:p.Gly592Glu) и APOB (ENSP00000233242.1:p.Arg3527Gln). На фоне соблюдения строгой гиполипидемической диеты с ограничением холестерина и животных жиров, приема трёхкомпонентной гиполипидемической терапии, состоящей из аторвастатина 40 мг/сут, эзетимиба 10 мг/сут и алирокумаба 150 мг подкожно 1 раз в две недели, удалось снизить уровень ХС ЛНП с 10,57 ммоль/л до 3,29 ммоль/л (-68,9%). Недостижение целевого уровня ХС ЛНП у пациентки связано, во-первых, с исходным крайне высоким значением, а во-вторых, по-видимому, со сниженной эффективностью гиполипидемической терапии при сложных генетических нарушениях.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, двойная гетерозигота, LDLR, APOB, аторвастатин, эзетимиб, алирокумаб.

Для цитирования: Мешков Алексей Николаевич – ORCID 0000-0001-5989-6233; Михайлина Виктория Игоревна – ORCID 0000-0002-5375-7328; Киселева Анна Витальевна – ORCID: 0000-0003-4765-8021; Сметнев Степан Александрович – ORCID: 0000-0002-8493-4761; Сотникова Евгения Андреевна – ORCID 0000-0002-8395-4146, Драпкина Оксана Михайловна – ORCID: 0000-0002-4453-8430. Клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки - двойной гетерозиготы с семейной гиперхолестеринемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;3(52):53–58. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0007.

Clinical manifestations and efficacy of lipid-lowering therapy in a double heterozygous patient with familial hypercholesterolemia

A.N. Meshkov^{1,2}, V.I. Mikhailina¹, S.A. Smetnev¹, A.V. Kiseleva¹, E.A. Sotnikova¹, O.M. Drapkina¹

¹ Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution National Medical Research Centre for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

We present a clinical case of a patient with familial hypercholesterolemia (FH), a marked increase in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (in the anamnesis up to 10.57 mmol/L), and two heterozygous probably pathogenic variants in two genes: LDLR (ENSP00000454071.1:p.Gly592Glu) and APOB (ENSP00000233242.1:p.Arg3527Gln). While following a strict lipid-lowering diet with restrictions on cholesterol and animal fats and taking a triple lipid-lowering therapy consisting of atorvastatin 40 mg/day, ezetimibe 10 mg/day, and alirocumab 150 mg subcutaneously once every two weeks, it was possible to reduce the level of LDL-C from 10.57 mmol/L to 3.29 mmol/L (a reduction of 68.9%). Failure to achieve the target level of LDL-C in the patient is associated, firstly, with the extremely high initial value and, secondly, apparently, with the reduced effectiveness of lipid-lowering therapy for complex genetic disorders.

Keywords: familial hypercholesterolemia, double heterozygote, LDLR, APOB, atorvastatin, ezetimibe, alirocumab.

For citation: Alexey N. Meshkov – ORCID 0000-0001-5989-6233; Mikhailina Viktoria Igorevna – ORCID 0000-0002-5375-7328; Anna V. Kiseleva – ORCID 0000-0003-4765-8021; Stepan A. Smetnev – ORCID: 0000-0002-8493-4761; Evgeniia A. Sotnikova – ORCID 0000-0002-8395-4146, Oxana M. Drapkina – ORCID 0000-0002-4453-8430. Clinical manifestations and efficacy of lipid-lowering therapy in a double heterozygous patient with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;3(52):53–58. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0007.

Received/Поступила: 21.04.2023

Review received/Рецензия получена: 19.05.2023

Accepted/Принята в печать: 20.05.2023

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — это наследственное моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся повышенным уровнем ХС ЛНП и ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [1]. СГХС вызывается мутациями генов, которые кодируют белки, участвующие в метаболизме липопротеидов, в результате чего нарушается захват клетками частиц липопротеидов низкой плотности и в крови повышается уровень ХС ЛНП. Наиболее часто СГХС вызывается мутациями в генах LDLR, APOB или PCSK9 [2, 3]. Выделяют следующие формы заболевания: гетерозиготная СГХС, при которой имеется один дефектный аллель в гене, связанном с развитием СГХС; гомозиготная СГХС, при которой имеется два одинаковых дефектных аллеля в одном гене, связанном с развитием СГХС; компаунд-гетерозиготная СГХС, при которой имеется два разных дефектных аллеля в одном гене, связанном с развитием СГХС; двойная гетерозиготная СГХС, при которой имеется два разных дефектных аллеля в двух генах, связанных с развитием СГХС (LDLR + APOB или LDLR + PCSK9) [4]. Гетерозиготная форма СГХС — это одно из самых распространенных моногенных заболеваний человека. Частота заболевания среди взрослого населения РФ составляет 1 на 173 человека. Гомозиготная и компаунд-гетерозиготная формы СГХС встречаются существенно реже, 1 на 300 000 — 1 на 160 000 человек [4, 5]. Распространенность

двойной гетерозиготной формы неизвестна, однако, учитывая расчетные данные и данные когортных исследований пациентов с СГХС, она может быть еще ниже, чем гомозиготная и компаунд-гетерозиготная формы [6, 7]. В литературе описано всего несколько десятков пациентов с СГХС — двойных гетерозигот. В данной статье мы приводим описание клинического течения заболевания и эффективности гиполипидемической терапии у первой пациентки с СГХС — двойной гетерозиготы, выявленной в РФ.

Клинический случай

Пациентка 52 лет, наблюдается в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в рамках регистра пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии «РЕНЕССАНС» [8]. Из анамнеза известно, что впервые повышение уровня общего холестерина (ОХС) у пациентки было выявлено в 2005 году в возрасте 35 лет, однако точные значения она не помнит. В возрасте 39 лет в 2009 году выявлено повышение уровня ОХС до 12,8 ммоль/л, в связи с чем проходила обследование у липидолога. При осмотре обнаружены ксантомы ахилловых, коленных, пястных сухожилий с обеих сторон. Рост — 167 см, вес — 60 кг, ИМТ — 21,51 кг/м². Пациентка вела малоподвижный образ жизни, не курила, алкоголь не употребляла. Данные семейного анамнеза: мать 76 лет, жива. Отец умер в возрасте 75 лет от пневмонии. С родной сестрой 42 лет контакты не поддерживает, уровень ОХС неизвестен. Сыну



24 года, ОХС в настоящий момент неизвестен (в 12-летнем возрасте ОХС — 6,3 ммоль/л). В анализах крови на фоне умеренной гиполипидемической диеты уровень ОХС — 10,22 ммоль/л, ХС ЛНП — 8,31 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) — 1,53 ммоль/л, триглицериды (ТГ) — 0,84 ммоль/л. При дуплексном сканировании каротидных артерий выявлены две атеросклеротические бляшки: одна в левой внутренней сонной артерии (ВСА) со стенозом 20%, другая в бифуркации правой общей сонной артерии (ОСА) со стенозом 20%. Данных за наличие ишемической болезни сердца (ИБС) не получено. Учитывая наличие выраженной гиперхолестеринемии, данных анамнеза и осмотра, установлен «определенный» диагноз гетерозиготная форма СГХС (по шкале The Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) — 11 баллов). Пациентке были даны рекомендации по изменению образа жизни, соблюдению гиполипидемической диеты, выполнению регулярных аэробных физических нагрузок. Назначена гиполипидемическая терапия аторвастатином в дозе 40 мг/сут.

В декабре 2018 года пациентка вновь обратилась к липидологу в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава

России. При биохимическом анализе крови: уровень ОХС — 12,90 ммоль/л, ХС ЛНП — 10,57 ммоль/л. Ранее назначенную гиполипидемическую терапию не принимала. Жалоб на самочувствие не предъявляла. Врачом было настоятельно рекомендовано начать прием гиполипидемической терапии: на фоне приема аторвастатина 40 мг/сут уровень ОХС снизился до 9,14 ммоль/л, а ХС ЛНП — до 7,28 ммоль/л. Учитывая недостижение целевых значений уровня ХС ЛНП, дополнительно пациентке был назначен алирокумаб в дозировке 150 мг подкожно 1 раз в две недели. На этом фоне в апреле уровень ОХС составил 6,3 ммоль/л, ХС ЛНП — 3,96 ммоль/л, Лп(а) — 83 мг/дл. От дальнейшего усиления гиполипидемической терапии пациентка отказалась. Впоследствии отказалась и от приема аторвастатина, продолжив монотерапию алирокумабом 150 мг 1 раз в 2 недели. На этом фоне уровень ОХС равен 8,5 ммоль/л, ХС ЛНП — 5,5 ммоль/л (табл. 1).

В декабре 2022 года проходила повторное обследование в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Рекомендован прием трехкомпонентной гиполипидемической терапии: аторвастатин 40 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут и алирокумаб 150 мг 1 раз в две недели, а также соблюдение гиполипидемической диеты.

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра

Исследуемый параметр	ОХС, (ммоль/л)	ТГ, (ммоль/л)	ХС ЛВП, (ммоль/л)	ХС ЛНП, (ммоль/л)	% снижения ХС ЛНП от макс.	Лп(а), (мг/дл)
23.06.2009 (38 лет) Без терапии	12,8					
28.05.2010 (39 лет) Диета	10,22	0,84	1,53	8,13		
03.12.2018 (48 лет) Без терапии	12,9	1,28	1,74	10,57		
31.01.2019 (48 лет) Аторвастатин 40 мг/сут + диета	9,14	0,55	1,61	7,28	31	
04.04.2019 (48 лет) Диета, аторвастатин 40 мг/сут, алирокумаб 150 мг 1 раз в 2 недели	6,3	0,81	1,97	3,96	62,5	83
27.11.2022 (52 года) Диета, алирокумаб 150 мг 1 раз в 2 недели	8,5			5,5	48	
23.12.2022 (52 года) Диета, аторвастатин 40 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут, алирокумаб 150 мг 1 раз в 2 недели	5,2	0,94	1,48	3,29	68,9	

Примечания: ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, Лп(а) — липопротеид(а).

На этом фоне уровень ОХС составил 5,2 ммоль/л, ХС ЛНП — 3,29 ммоль/л (см. табл. 1). Пациентка продолжает вести малоподвижный образ жизни. Вредные привычки по-прежнему отрицает. Жалоб на состояние здоровья не предъявляет. При осмотре: рост — 167 см, вес — 59 кг, ИМТ — 21,16 кг/м², сохраняются ксантомы ахилловых, коленных, пястных сухожилий с обеих сторон. При дуплексном сканировании каротидных артерий в 2021 году — без значительной отрицательной динамики в сравнении с результатами аналогичного исследования, проведенного в 2009 году. Также были выявлены две атеросклеротические бляшки: одна в левой ВСА со стенозом 20%, и другая в бифуркации правой ОСА со стенозом 25%. При мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий гемодинамически значимых стенозов не выявлено. У пациентки ранее диагностирован хронический поверхностный гастрит, в качестве профилактики обострения заболевания терапевтом было рекомендовано частое дробное питание, из рациона дополнительно исключены продукты, сильно стимулирующие секрецию желудка.

Данные генетического обследования

Учитывая выраженное повышение уровня ОХС и ХС ЛНП, пациентке проводилась генетическая диагностика на наличие патогенных или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) в генах LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, APOE, связанных с развитием моногенных заболеваний с повышением уровня ОХС и ХС ЛНП. Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Пациентка подписала информированное согласие.

Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты из крови проводилось с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия), измерение концентрации с помощью флуориметра Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Генетический анализ был выполнен методом секвенирования следующего поколения (NGS) на секвенаторе Nextseq 550 (Illumina, США) с использованием таргетной панели и набора SeqCap EZ Prime Choice Library (Roche, Швейцария). Диагностическая панель включала белок-кодирующие регионы 24 генов и 2095 ВНП, входящих в различные шкалы генетического риска хронических неинфекционных заболеваний [9, 10]. Все этапы секвенирования были выполнены согласно протоколам производителей. Биоинформатический анализ данных проводился с применением специализированных программ: FastQC, Trimmomatic, Bwa-mem, GATK, ANNOVAR и VEP [7], и включал гены LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, APOE. В качестве референсной использовалась последовательность генома человека Genome Reference Consortium Human Build 37 (GRCh37). Для описания ВНП

были использованы рекомендации Human Genome Variation Society (HGVS) (www.hgvs.org). Патогенность выявленных ВНП оценивалась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [11], а также рекомендаций ACMG 2015 [12], кроме того, учитывались базы данных OMIM, gnomAD, ClinVar, HGMD, LOVD и литературные данные [10].

В результате генетического анализа были выявлены два гетерозиготных вероятно патогенных ВНП в генах LDLR (ENSP00000454071.1:p.Gly592Glu) и APOB (ENSP00000233242.1:p.Arg3527Gln). Других (вероятно) патогенных ВНП в генах PCSK9, LDLRAP1, ABCG5, ABCG8 и APOE выявлено не было.

Обсуждение

Пациенты с СГХС со сложными генетическими формами, такими как гомозиготная, компаунд-гетерозиготная или двойная гетерозиготная форма, являются крайне редкими, но наиболее тяжелыми больными в практике врача-кардиолога. Вопросы прогноза и лечения пациентов с гомозиготной и компаунд-гетерозиготной генетическими формами СГХС относительно хорошо изучены. В то же время пациентов с двойной гетерозиготной формой в литературе описано сравнительно мало, поэтому аспекты клинического течения, прогноза и лечения таких пациентов недостаточно изучены. Здесь мы представили описание клинического течения заболевания и эффективности гиполипидемической терапии у первой пациентки с СГХС — двойной гетерозиготы, выявленной в РФ.

У данной пациентки уровень ХС ЛНП без лечения составил 10,57 ммоль/л, что существенно выше, чем средние значения пациентов с гетерозиготной формой из регистра РЕНЕССАНС — 6,6±2,1 ммоль/л, и мирового регистра пациентов с СГХС — 5,43 (4,32–6,72) ммоль/л, и сопоставимо с уровнем других 23 описанных в мире двойных гетерозигот с СГХС — 8,8 (7,01–11,51) ммоль/л, но меньше чем у пациентов с компаунд-гетерозиготной и гомозиготной формой СГХС — 14,7 (11,6–18,4) ммоль/л [1, 8, 13, 14]. При этом у пациентки без анамнеза длительной гиполипидемической терапии на момент 52 лет не выявлено значимого коронарного атеросклероза или атеросклероза периферических артерий. При дуплексном сканировании каротидных артерий в динамике не отмечено агрессивного прогрессирования атеросклероза в период наблюдения продолжительностью 13 лет. У пациентки нет клинических и инструментально подтвержденных признаков ИБС, что может быть связано с женским полом и отсутствием других факторов риска (артериальной гипертензии, курения и сахарного диабета 2 типа), однако это не исключает возможности возникновения ИБС у нее в дальнейшем, так как у пациентов с СГХС риск развития ИБС существенно повышен и зависит от исходного уровня ХС ЛНП, при уровне

выше 8,5 ммоль/л у более 26% пациентов развивается ИБС [1].

В целом гиполипидемическая терапия у пациентов – двойных гетерозигот может быть менее эффективна по сравнению с гетерозиготной формой из-за более высокого исходного уровня и наличия дополнительного генетического дефекта. В данном случае на фоне соблюдения строгой гиполипидемической диеты с ограничением растительных и животных жиров, приема трёхкомпонентной гиполипидемической терапии, состоящей из аторвастатина 40 мг/сут, эзетимиба 10 мг/сут и алирокумаба 150 мг подкожно 1 раз в две недели, удалось снизить уровень ХС ЛНП на 68,9% с 10,57 ммоль/л до 3,29 ммоль/л. Таким образом, пациентка не достигла целевого уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л. Снижение уровня ХС ЛНП у пациентки было меньше, чем в группе у 23 пациентов с гетерозиготной формой СГХС из опубликованной нами ранее работы, где на фоне трехкомпонентной гиполипидемической терапии (высокоинтенсивная терапия статинами + эзетимиб + ингибитор PCSK9) в среднем снижение составило 87,6% от исходного уровня и более 60% пациентов достигли целевого уровня ХС ЛНП [15]. При этом эффективность ингибиторов PCSK9 у таких пациентов остается высокой, в нашем случае алирокумаб 150 мг 2 раза в месяц обеспечил дополнительное снижение

уровня ХС ЛНП на 45–48% от исходного. В другой работе у трех пациентов – двойных гетерозигот было выявлено в среднем 58% снижение уровня ХС ЛНП при добавлении к терапии алирокумаба в дозе 150 мг 2 раза в месяц, в отличие от лечения компаунд-гетерозиготной и гомозиготной формы, где на аналогичной дозе снижение составило около 30% [16]. Недостижение целевого уровня ХС ЛНП у целого ряда пациентов с СГХС, несмотря на применение трехкомпонентной гиполипидемической терапии, показывает необходимость внедрения в клиническую практику новых гиполипидемических препаратов, таких как бемпедоевая кислота и эвинакумаб, а также более широкого внедрения процедур ЛНП-афереза.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interest

No conflict of interest declared.

Список литературы / References

1. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021;6:398(10312):1713-1725. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
2. Meshkov AN, Stambolsky DV, Krapivner SR, Bochkov VN, Kukharchuk VV, Malyshev PP Low density lipoprotein receptor gene mutations in patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Cardiology*. 2004;44(9):58-61. In Russian. (Меишков А.Н., Стамбольский Д.В., Крапивнер С.Р., Бочков В.Н., Кухарчук В.В., Малышев П.П. Мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов с клиническим диагнозом семейной гиперхолестеринемии. *Кардиология*. 2004;44(9):58-61). doi: 10.18699/VJGB-22-38.
3. Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, Zotova E, Sotnikova E, Petukhova A, et al. The LDLR, APOB, and PCSK9 Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia. *Genes (Basel)*. 2021;12(1):66. doi: 10.3390/genes12010066.
4. Ezbov MV, Bazhan SS, Ershova AI, Meshkov AN, Sokolov AA, Kukharchuk VV, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. In Russian. 2019;1(34):5-43. (Езбов М.В., Бажан С.С., Еришова А.И., Меишков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В., Гуревич В.С., Воевода М.И., Сергиенко И.В., Шахтштейндер Е.В., Покровский С.Н., Коновалов Г.А., Леонтьева И.В., Константинов В.О., Щербакова М.Ю., Захарова И.Н., Балахонова Т.В., Филиппов А.Е., Ахмеджанов Н.М., Александрова О.Ю., Липовецкий Б.М. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;1(34):5-43).
5. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, Shalnova SA, Drapkina OM, Boytsov SA. FH-ESSE-RF Investigators. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *J Pers Med*. 2021;11(6):464. doi: 10.3390/jpm11060464.
6. Pirillo A, Garlaschelli K, Arca M, Aversa M, Bertolini S, Calandra S, et al. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study. *Atheroscler Suppl*. 2017;29:17-24. doi: 10.1016/j.atherosclerossup.2017.07.002.
7. Sjouke B, Defesche JC, Hartgers ML, Wiegman A, Roeters van Lennep JE, Kastelein JJ, et al. Double-heterozygous autosomal dominant hypercholesterolemia: Clinical characterization of an underreported disease. *J Clin Lipidol*. 2016;10(6):1462-1469. doi: 10.1016/j.jacl.2016.09.003.

8. Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Rozbkova TA, Duplyakov DV, Salchenko VA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):7-13. In Russian. (Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Музалевская М.В., Бажан С.С., Тимощенко О.В., Урванцева И.А., Кожокарь К.Г., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитокоев А.М., Кушнарьёва Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьёв В.М., Еришова А.И., Мешков А.Н., Макогоненко В.И., Галлявич А.С., Садыкова Д.И., Помогайбо Б.В., Барбараш О.Л., Капиталан В.В., Шутемова Е.А., Исаева И.Г., Хохлов Р.А., Олейников В.Э., Авдеева И.В., Малахов В.В., Чубыкина У.В., Константинов В.О., Алиева А.С., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Черных Т.М., Абашина О.Е., Джанибекова А.Р., Славникова Е.С., Галимова Л.Ф., Дуплякова П.Д., Воевода М.И. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):7-13. doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
9. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet*. 2013;45(11):1274-1283. doi: 10.1038/ng.2797.
10. Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenoka M, Kiseleva AV, Zharikova AA, Vyatkin YV, et al. Targeted Sequencing of 242 Clinically Important Genes in the Russian Population From the Ivanovo Region. *Front Genet*. 2013;12:709419. doi: 10.3389/fgene.2021.709419.
11. Ryzbkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, Konovalov FA, Maslennikov AB, Stepanov VA, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical Genetics*. 2019;18(2):3-23. In Russian. (Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Зажлязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019;18(2):3-23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
12. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
13. Sjouke B, Defesche JC, Hartgers ML, Wiegman A, Roeters van Lennep JE, Kastelein JJ, Hovingh GK. Double-betozygous autosomal dominant hypercholesterolemia: Clinical characterization of an underreported disease. *J Clin Lipidol*. 2016;10(6):1462-1469. doi: 10.1016/j.jacl.2016.09.003.
14. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet*. 2022;399(10326):719-728. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02001-8.
15. Blokhina AV, Ershova AI, Limonova AS, Kopylova OV, Meshkov AN, Drapkina OM. PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice: Experience of a Specialized Lipid Center. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):808-815. In Russian. (Блохина А.В., Еришова А.И., Лимонова А.С., Копылова О.В., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2021;17(6):808-815). doi: 10.20996/1819-6446-2021-12-01.
16. Hartgers ML, Defesche JC, Langslet G, Hopkins PN, Kastelein JJP, Baccara-Dinet MT, et al. Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):390-396.e8. doi: 10.1016/j.jacl.2017.12.008.



Памяти Анатолия Александровича Лякишева

15 июня 2023 года не стало Лякишева Анатолия Александровича...

А.А. Лякишев родился 27.08.1937 г. в городе Дмитрове.

Окончив с отличием I Московский медицинский институт, 3 года работал сельским участковым врачом на Алтае, а затем прошел путь от аспиранта в Тареевской клинике до руководителя отдела атеросклероза и хронических форм ИБС НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Всесоюзного, а затем Российского кардиологического центра, куда в 1977 году из клинической больницы №51 г. Москвы при 4-м Главном Управлении МЗ СССР его пригласил академик Евгений Иванович Чазов. В 1977 году Анатолий Александрович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Эхокардиографическая диагностика ревматического митрального порока сердца и его осложнений». В возглавляемом им отделе впервые в стране начали применять статины еще до публикации исследования 4S, имплантировали стент в коронарную артерию, проводились пионерские работы по изучению кальциноза коронарных артерий, отдаленного прогноза после операций реваскуляризации миокарда, роли липопропротеида(а) при атеросклерозе коронарных и сонных артерий. Опытный врач, выдающийся клиницист и педагог по призванию,

А.А. Лякишев всегда увлеченно проводил обходы, клинические разборы, а также анализ современной научной литературы со своими сотрудниками и особенно с молодежью. А.А. Лякишев всегда был в курсе всех новаторских идей в области медицины и кардиологии, сам генерировал идеи и умел заражать ими окружающих и вести за собой. Где бы он ни находился, какой пост бы ни занимал, его всегда отличали порядочность, честность, скромность и принципиальность.

А.А. Лякишев является автором более 250 научных работ в ведущих отечественных и зарубежных журналах. Под его руководством было защищено 9 работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, но количество его учеников, впитавших талант клинициста, исчисляется сотнями. А.А. Лякишев стоял у основания Национального общества по изучению атеросклероза в 2008 г., журнала «Атеросклероз и дислипидемии». С 1980 г. он непрерывно работал научным редактором и ответственным секретарем журнала «Кардиология». С его уходом мы потеряли очень близкого человека, наставника в профессии и по жизни, потрясающего эрудита и светоча доброты.

Коллектив всего Чазовского центра, коллеги из Национального общества по изучению атеросклероза и журналов, где работал Анатолий Александрович, глубоко скорбят в связи с безвременным уходом и выражают соболезнования всем родным и близким.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

- В журнале «Атеросклероз и дислипидемии» публикуются оригинальные статьи и обзоры, связанные с исследованиями липидного метаболизма, маркеров воспаления и тромбоза, нарушений липидного обмена, патологии сосудов, факторов риска и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, профилактики атеросклероза и его осложнений.
- Вопросы, касающиеся публикации материалов и статей, должны направляться по электронному адресу JAD_cardio@mail.ru. Все рукописи принимаются через сайт www.noatero.ru.
- Направление рукописи в редакцию автоматически означает согласие всех авторов данной рукописи с тем, что она будет рассмотрена на предмет возможности ее публикации в журнале.
- Все статьи рецензируются, публикация возможна только после получения положительной рецензии.
- Статья должна быть написана на русском языке. Название статьи, данные авторов, абстракт и конфликт интересов следует представить на двух языках, русском и английском.
- Печатный вариант рукописи должен иметь полуторный интервал, шрифт Times New Roman, размер 12, поля страницы по 2,0 см с обеих сторон, нумерацию страниц и содержание в следующем порядке: (1) титульная страница, (2) абстракт, (3) текст с соответствующими заголовками и заключением, (4) благодарности, (5) конфликт интересов, (6) список литературы. Текст должен быть представлен в формате Microsoft Word.
- Требуется сопроводительное письмо, в котором указываются полностью фамилия, имя, отчество авторов, должность, организация, электронная почта и личные подписи, а также ORCID каждого автора. Необходимо указать контактное лицо (автора, ответственного за переписку), его телефон (с кодом города и страны) и электронную почту.
- При оформлении текста используйте общепринятую международную систему единиц и сокращений при указании единиц измерения; при первом упоминании аббревиатуры как в тексте, так и в абстракте необходимо написать текст полностью, без сокращений, с указанием используемой аббревиатуры в скобках (далее расшифровка аббревиатуры не требуется); таблицы и рисунки располагаются по ходу текста (название указывается над таблицей/рисунком, а примечание в виде сноски со списком всех использованных аббревиатур в алфавитном порядке с расшифровкой под таблицей/рисунком). Более детально с правилами оформления текста вы можете ознакомиться на сайте журнала (www.noatero.ru).
- В разделе «Благодарности» указываются лица, которые оказали помощь и поддержку при проведении исследования, но не отвечают критериям авторства.
- В разделе «Конфликт интересов» укажите все варианты финансовой и материальной поддержки исследования, описанного в рукописи, а также проделанной работы (например, номер гранта и финансирующую организацию, отдельного автора). Оформляется на двух языках, русском и английском.
- Список литературы должен быть представлен в порядке цитирования. Ссылки на литературные источники должны быть приведены согласно принятому журналом стандарту (необходимо ознакомиться на сайте журнала www.noatero.ru). Указываются фамилии и инициалы всех авторов. Ссылки на русские печатные работы должны быть указаны на двух языках, русском и английском, согласно оригинальной публикации. Авторы несут ответственность за точность и полноту представленных ссылок на литературные источники, а также за точность и аккуратность цитирований, представленных в тексте.
- При подготовке рукописи к подаче на рецензию необходимо ознакомиться с полной версией раздела «Правила для авторов», размещенной на сайте журнала (www.noatero.ru).

1. Не принимаются статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал.
2. Редакция оставляет за собой право вносить изменения в публикацию. Присланные статьи не возвращаются.
3. Плата за публикации с авторов не взимается.

По всем вопросам обращайтесь в редакцию журнала «Атеросклероз и дислипидемии».