

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

Обзорные статьи

Возможности генетической диагностики для определения тактики лечения у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

Стабильная ишемическая болезнь сердца: фокус на бляшку и гипертриглицеридемию

Оригинальные статьи

Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики

Предикторы развития кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Особенности липидного профиля у больных множественной миеломой

Клинический случай

Случай семейной гиперхолестеринемии в практике врача-педиатра

ПОВЫШЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В КРОВИ — НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ¹

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



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
Рекомендация	➕ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 грамм 2 раза в день	ФЕНОФИБРАТ предпочтительно в одной таблетке* — или — ➕ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день	ФЕНОФИБРАТ 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 целевого уровня 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).

1. Nordestgaard B. G. (2016). Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. Circulation research, 118(4), 547–563. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249>. * Зарегистрирован розувастатин+фенофибрат; ЦУ – целевой уровень; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС не-ЛНП – холестерин липопротеинов невысокой плотности; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; СД – сахарный диабет; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; АГ – артериальная гипертензия. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1, Дата доступа: 16.06.2023.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»

Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

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



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

№ 4 (53) 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° 4 (53) 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

Обзоры

Возможности генетической диагностики для определения тактики лечения у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

И.В. Сергиенко, А.Н. Мешков, А.С.Алиева, Н.А. Соничева-Патерсон 5

Стабильная ишемическая болезнь сердца: фокус на бляшку и гипертриглицеридемию

А.В. Панов, В.Ю. Козулин, Ю.А. Кудаев 18

Оригинальные статьи

Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики

М.В. Ежов, У.В. Чубыкина, В.А. Дмитриев 27

Предикторы развития кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

М.С. Литвинова, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, И.А. Абоян 35

Особенности липидного профиля у больных множественной миеломой

Е.В. Самойлова, Т.П. Миронова, И.Л. Давыдкин, А.С. Сустретов, Т.Ю. Степанова, К.В. Наумова 46

Клинический случай

Случай семейной гиперхолестеринемии в практике врача-педиатра

О.А. Башкина, М.В. Богданьянц, В.Н. Иванова, Г.М. Минакова, О.А. Анисимова, Е.В. Сизова 53

Правила для авторов 60

Contents

Reviews

Possibilities of genetic diagnosis for determining treatment tactics in patients with familial hypercholesterolemia I.V. Sergienko, A.N. Meshkov, A.S. Alieva, N.A. Sonicheva-Paterson	5
--	---

Stable coronary artery disease: focus on the plaque and hypertriglyceridemia A.V. Panov, V.Yu. Kozulin, Yu.A. Kudaev	18
--	----

Original Articles

Difficulties in achieving target levels of low density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases in real clinical practice M.V. Ezhov, U.V. Chubykina, V.A. Dmitriev	27
---	----

Predictors of the development of thoracic aortic calcification in patients with resistant arterial hypertension M.S. Litvinova, L.A. Khaishcheva, S.V. Shlyk, I.A. Aboyan	35
---	----

Features of lipid profile in multiple myeloma patients Samoilova E.V., Mironova T.P., Davydkin I.L., Sustretov A.S., Stepanova T.Yu., Naumova K.V.	46
---	----

Clinical case

A case of familial hypercholesterolemia in the practice of a pediatrician O.A. Bashkina, M.V. Bogdan'yants, V.N. Ivanova, G.M. Minakova, O.A. Anisimova, E.V. Sizova	53
--	----

Instructions for authors	60
---------------------------------------	----

Возможности генетической диагностики для определения тактики лечения у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0001

© И.В. Сергиенко¹, А.Н. Мешков¹, А.С.Алиева², Н.А. Соничева-Патерсон³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ Tenaya Therapeutics, Сан-Франциско, США

Абстракт

Генетическая диагностика все больше внедряется в различные области медицины. При разной патологии ее значимость в оценке прогноза и выбора тактики лечения сильно варьирует. Генетическая диагностика при дислипидемиях рекомендуется для подтверждения диагноза наследственной дислипидемии и семейного скрининга родственников пробанда, однако ее результат до недавнего времени практически не оказывал влияния на выбор терапии. Уровень липидов на 40-70% зависит от наследственности, при этом выявлено более 157 локусов, ассоциированных с уровнями липидов. Гиперхолестеринемия (ГХС) можно разделить на моногенную и полигенную. В случае моногенной ГХС имеется патогенная мутация в качестве причины заболевания. В случае полигенной имеется совокупность нескольких генетических вариантов, которые вместе дают выраженное повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). В данном обзоре обсуждаются варианты моногенных дефектов, обуславливающих развитие нарушений липидного обмена, а также современные возможности их терапевтической коррекции.

Ключевые слова: нарушения липидного обмена, генетическая диагностика, семейная гиперхолестеринемия

Для цитирования: Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000-0003-1534-3965; Мешков Алексей Николаевич – ORCID 0000-0001-5989-6233; Алиева Асият Сайгидовна – ORCID 0000-0002-9845-331X; Соничева-Патерсон Наталья Александровна – ORCID 0000-0001-7766-1251. Возможности генетической диагностики для определения тактики лечения у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):5–17. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0001

Possibilities of genetic diagnosis for determining treatment tactics in patients with familial hypercholesterolemia

© I.V. Sergienko¹, A.N. Meshkov¹, A.S. Alieva², N.A. Sonicheva-Paterson³

¹ Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

³ Tenaya Therapeutics, San Francisco, USA

For citation: Sergienko Igor Vladimirovich – ORCID 0000-0003-1534-3965; Meshkov Alexey Nikolaevich – ORCID 0000-0001-5989-6233; Aliyeva Asiyat Saygidovna – ORCID 0000-0002-9845-331X; Sonicheva-Paterson Natalya Aleksandrovna – ORCID 0000-0001-7766-1251. Possibilities of genetic diagnosis for determining treatment tactics in patients with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;4(53):5–17. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0001

Abstract

Genetic diagnostics is increasingly being introduced into various fields of medicine. For different pathologies, its importance in assessing prognosis and treatment tactics varies greatly. Genetic diagnosis in dyslipidemias is recommended to confirm the diagnosis of hereditary dyslipidemia and family screening of the proband's relatives, but until recently, its result had almost no influence on the choice of therapy. Lipid levels are 40-70% dependent on heredity, and more than 157 loci associated with lipid levels have been identified. Hypercholesterolemia can be divided into monogenic and polygenic. In the case of monogenic hypercholesterolemia, there is a pathogenic mutation that causes the disease. In the case of polygenic, there is a combination of several genetic variants that together give a marked increase in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). This review discusses the variants of monogenic defects responsible for the development of lipid metabolism disorders as well as the current possibilities of their therapeutic correction.

Keywords: lipid metabolism disorders, genetic diagnosis, familial hypercholesterolemia.

Received/Поступила: 16.06.2023

Review received/Рецензия получена: 05.07.2023

Accepted/Принята в печать: 18.10.2023

Моногенная гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является самым частым наследственным кардиоваскулярным заболеванием. Ежеминутно в мире рождается ребенок, больной СГХС [1]. Частота встречаемости СГХС в разных странах варьирует и в среднем составляет около 1/300 [2], а в Российской Федерации (РФ) еще чаще – до 1/173 [3]. Тем не менее уровень выявляемости заболевания по-прежнему очень низкий (во многих странах Европы он равен 1%, а в России ниже 1%, что связано с недостаточным применением генетической диагностики. Роль генетической диагностики чрезвычайно велика, поскольку она позволяет поставить более точный диагноз, помогает определить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и начать раннюю терапию для пациентов высокого риска, а также провести каскадный скрининг родственников [4]. Кроме того, значение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) увеличивается с возрастом при полигенной гиперлипидемии, что усложняет генетическую диагностику только по клиническим методам [5].

Выявление СГХС у детей на основании только клинической картины является серьезной проблемой. Ксантелазмы, сухожильные ксантомы и липоидная дуга роговицы редко встречаются в детском возрасте. Общий холестерин (ОХС)

и ХС ЛНП увеличиваются с возрастом, и больные дети могут иметь нормальную концентрацию липидов. Поэтому ДНК-диагностика чрезвычайно важна у детей до 16 лет. Раннее выявление СГХС, раннее изменение образа жизни и фармакологическое лечение являются обязательными в таких случаях. Если у ребенка имеется отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), то даже при незначительном повышении ОХС ему показано генетическое исследование и контроль [5]. Однако, по результатам программы универсального скрининга в Словении, только 41% детей с молекулярно подтвержденным диагнозом СГХС имели отягощенный анамнез болезни [6].

Следующим аргументом послужил тот факт, что риск смерти у пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС) и выявленной мутацией в 22 раза выше, чем у пациентов с ГХС и без мутации [7]! В связи с этим появляется понятие «кумулятивное воздействие ОХС» и отмечается, что именно раннее назначение гиполипидемической терапии позволяет в такой же степени повлиять на прогноз, в какой на прогноз влияет абсолютное снижение ХС ЛНП [1].

Имеется множество попыток определить показания к генетической диагностике, однако четкая формулировка отсутствует. Рекомендованные показания к проведению генетической диагностики следующие:

- наличие ксантом, ксантелазм, липоидной дуги роговицы;
- утолщение ахилловых сухожилий;
- уровень ОХС $>7,5$ ммоль/л, ХС ЛНП $>4,9$ ммоль/л;
- отягощённый анамнез – наличие ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта, перемежающейся хромоты в молодом возрасте (<55 лет – для мужчин, <60 лет – для женщин);
- отягощённая наследственность – наличие инфаркта миокарда, внезапной смерти у родственника 1 или 2 линии в молодом возрасте (для мужчин – <55 лет, для женщин – <60 лет).

При наличии данных клинических признаков диагноз СГХС является вероятным/определённым и эффективность генетической диагностики составляет 80%. Если диагноз СГХС возможный, то эффективность выявления моногенной причины составляет только 25%. На основании этого предлагаются различные алгоритмы использования генетической диагностики [4], отраженные на рисунке 1.

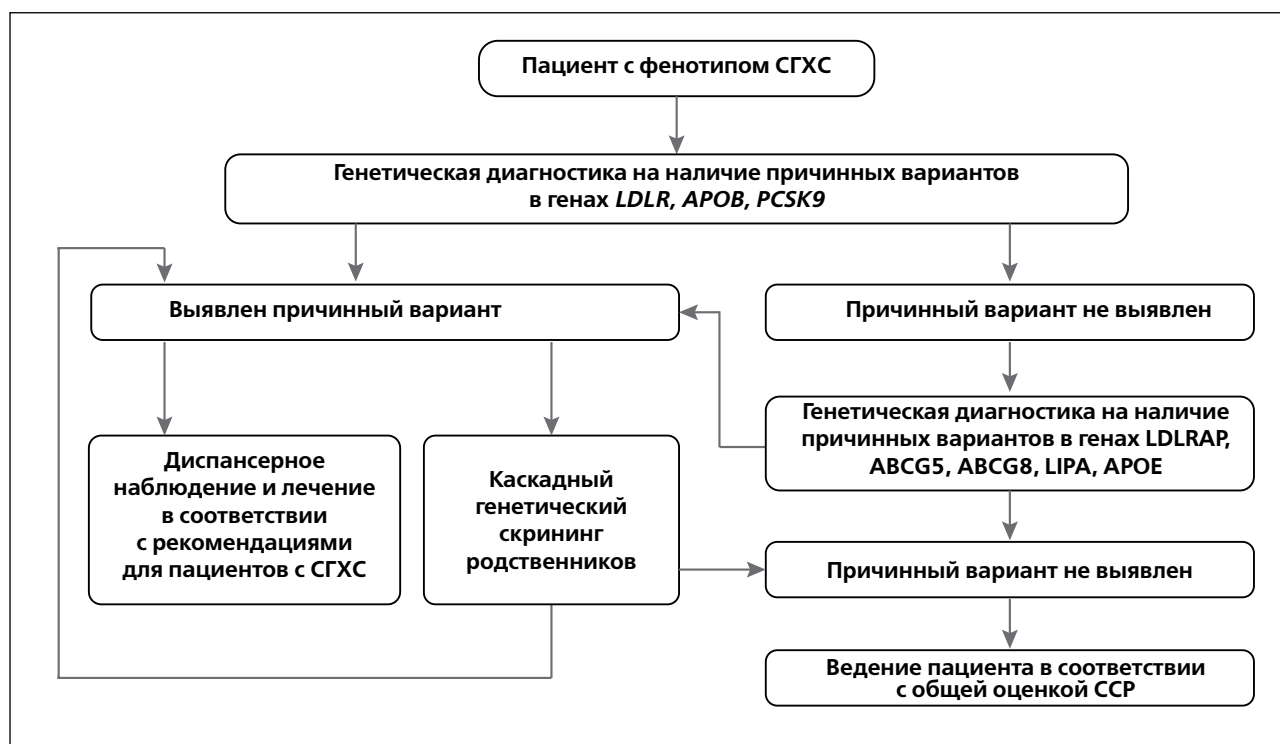
Кроме того, генетическая диагностика в случае выявления мутации даёт дополнительные 8 баллов в алгоритме постановки диагноза СГХС по Нидерландским критериям, приведенным в таблице 1 [8].

В рекомендациях NICE (National Institute for Health and Care Excellence) генетической диагностике

отводится важное место. В частности, при использовании критериев Simon Broome для диагностики СГХС все пациенты с подозрением на СГХС должны проходить генетическую диагностику для подтверждения диагноза и прохождения каскадного скрининга родственников [9]. Фрамингемская шкала оценки риска ССЗ не должна применяться у таких пациентов, поскольку эти пациенты уже имеют высокий риск развития ССЗ. У детей с риском СГХС вследствие наличия заболевания у родителя генетическое исследование должно проводиться с 10 лет при наличии подтвержденной мутации или должен контролироваться уровень ХС ЛНП, если ДНК-тестирование не проводилось [10].

Говоря о важности генетической диагностики, следует отметить значение каждого гена, мутации в котором приводят к нарушению липидного обмена. Основным геном, вызывающим данное заболевание, является ген рецептора липопротеида низкой плотности (LDLR). Данный ген кодирует рецептор липопротеидов низкой плотности (ЛНП), преимущественно расположенный в печени. Рецептор связывается с частицами, содержащими аполипопротеин В-100 (apoB-100) и аполипопротеин Е (apoE) (главным образом с ЛНП, ремнантами хиломикрон и липопротеидами промежуточной плотности), убирая их из крови посредством эндоцитоза. Липопротеиновые частицы разрушаются в лизосомах с высвобождением холестерина.

Рисунок 1. Алгоритм генетической диагностики СГХС



Примечания: СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ССР – сердечно-сосудистый риск, ABCG5 – аденозинтрифосфат-связывающие кассетные транспортеры G5, ABCG8 – аденозинтрифосфат-связывающие кассетные транспортеры G8, APOB – аполипопротеин В, APOE – аполипопротеин Е, LDLR – рецептор липопротеидов низкой плотности, LDLRAP1 – белок-адаптер рецептора липопротеидов низкой плотности 1, LIPA – лизосомная кислая липаза, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Таблица 1. Роль генетического анализа в Нидерландских диагностических критериях гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Критерий	Баллы
1. Наследственный анамнез	
Раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развитие ССЗ или уровень ХС ЛНП выше 95-й процентиля у ближайшего родственника	1
Наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника или уровень ХС ЛНП выше 95-й процентиля у детей младше 18 лет	2
2. Персональный анамнез	
Раннее развитие ССЗ (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	2
Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических артерий (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	1
3. Физикальное обследование*	
Сухожильные ксантомы	6
Липидная дуга роговицы <45 лет	4
4. Уровень ХС ЛНП	
> 8,5 ммоль/л	8
6,5–8,4 ммоль/л	5
4,9–6,4 ммоль/л	3
4,0–4,8 ммоль/л	1
5. Анализ ДНК	
Функциональная мутация генов LDLR, APOB или PCSK9	8

Примечания: ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, APOB – аполипопротеин В, LDLR – рецептор липопротеидов низкой плотности, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Повышение внутриклеточного количества холестерина подавляет активность ГМГ-КоА-редуктазы, внутренний синтез холестерина и активность рецепторов ЛНП. Рецепторы ЛНП, связываясь с пропротеин субтилизин-кексин подобной конвертазой (PCSK9) могут быть разрушены в лизосомах гепатоцитов, в норме рецепторы должны вернуться на клеточную поверхность (ресайклинг рецепторов ЛНП). Отсутствие или дисфункция рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов вследствие мутации в гене LDLR ведет к выраженному повышению уровня ХС ЛНП и ОХС плазмы крови и раннему развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений. Мутации в гене рецептора ЛНП (LDLR) являются «классическими» и встречаются в 95% случаев при «положительной» генетической диагностике при СГХС. Мутации, возникающие в одной копии гена, приводят к развитию гетерозиготной формы СГХС. Мутации, поражающие две копии гена, приводят к развитию тяжелой и редко встречаемой гомозиготной форме СГХС, лечение которой требует инновационных подходов, а раннее подтверждение диагноза является жизненно необходимым.

На сегодняшний день описано более 1000 мутаций в данном гене. Не все мутации имеют одинаковое

фенотипическое проявление. Терапевтический ответ на лечение может также зависеть от типа мутации. Существуют 5 классов мутаций в гене рецептора.

1. Мутации первого класса известны как null alleles. Эти мутации вызывают усечение белка или нарушение сплайсинга, что приводит к нарушению продукции мРНК, что в свою очередь вызывает нарушение синтеза белка. Данные мутации располагаются в 1 экзоне LDLR и составляют 4,6% от всех мутаций в этом гене.

2. Мутации второго класса нарушают структуру белка после его синтеза в процессе его транспорта между эндоплазматическим ретикулом и аппаратом Гольджи. Этот дефект вызывается, как правило, миссенс-мутациями или небольшими делециями в гене рецептора. Данные мутации располагаются в экзонах 2–6, кодирующих лиганд-связывающий домен, и составляют около 40,7% от всех мутаций в данном гене.

3. Мутации третьего класса нарушают связывание между ЛНП и рецептором ЛНП. Они могут нарушать фолдинг белка и вести к образованию дефектного белка, удерживаемого в саркоплазматическом ретикуле. Это гетерогенная группа, поскольку активность колеблется от 2 до 30%. Расположены они в экзонах 7–14 и составляют 46% от всех описанных

на сегодняшний день мутаций.

4. Мутации четвертого класса нарушают процесс интернализации, продуцируя белки, не способные группироваться в ямки, покрытые клатрином. Они располагаются в экзоне 15 и составляют небольшую группу описанных вариантов.

5. Мутации пятого класса приводят к нарушению ресайклинга рецептора и возвращению его на поверхность клеточных мембран. Расположены они в экзонах 16-18 и составляют 5,9% от общего количества мутаций.

Гетерогенность клинических проявлений и ответа на лечение связана с классом мутации и ее воздействием на белок, что было показано во многих клинических исследованиях. Пациенты, у которых возникают мутации 1 класса, плохо отвечают на терапию статинами. После года лечения только у 22,5% пациентов ХС ЛНП снижается до уровня $<3,4$ ммоль/л по сравнению с 27,1% при других классах мутаций и 47,4% – у пациентов без мутаций [11].

Аполипопротеин В (apoB) – этот белок находится в плазме в двух основных изоформах: короткая версия под названием apoB-48 (основной компонент хиломикрон) и более длинная версия, известная как apoB-100 (присутствует в липопротеидах очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеидах промежуточной плотности, липопротеидах низкой плотности и липопротеиде (a) (Лп (a))). ApoB-100 участвует в связывании с рецептором ЛНП. Он действует как сигнал распознавания для клеточного связывания и интернализации частиц ЛНП. Ген APOB кодирует белок аполипопротеин В. Мутации в домене, связывающем рецептор apoB-100, препятствуют связыванию ХС ЛНП с рецептором ЛНП. Данные мутации встречаются реже – в 3-5% случаев. Наиболее распространенной является мутация p.Arg3527Gln, возможно кельтского происхождения [12], которая встречается у 2-5% больных СГХС. Многочисленные исследования, проведенные у носителей данного варианта, ассоциированы с более легким фенотипом болезни и лучшим ответом на терапию статинами. 32% носителей этого варианта могут иметь нормальный фенотип вследствие неполной пенетрантности мутации [13]. Тем не менее генетическая диагностика важна и для этих пациентов, поскольку риск развития раннего атеросклероза у этих больных выше, чем в общей популяции [14]. Средний возраст развития коронарной болезни сердца у носителей вариантов в гене APOB – 50 лет по сравнению с 45 годами у пациентов с мутациями в LDLR-гене.

Говоря о дислипидемиях в целом, важно отметить, что мутации потери функции белка в гене APOB приводят к неспособности продукции ЛОНП и к выраженному снижению уровня триглицеридов и ОХС в плазме крови, вызывая гипобеталипопротеинемию или абеталипопротеинемию с аутосомно-доминантным методом наследования. Генетическая диагностика позволяет вовремя

поставить диагноз этого редкого заболевания, симптомы которого зависят от укорочения apoB белка и связаны с поражением кишечника, печени (вплоть до цирроза печени и гепатокарциномы) и тяжелыми неврологическими расстройствами. Тяжелые пациенты могут нуждаться в назначении диеты с низким содержанием жиров и жирорастворимых витаминов [15,16].

Еще один ген, отвечающий за развитие СГХС – это ген, кодирующий PCSK9. PCSK9 регулирует уровни рецептора ЛНП, необходимые для гомеостаза ОХС, связываясь с рецептором ЛНП и индуцируя его деградацию в лизосомах. Если PCSK9 не связывается, рецептор возвращается на поверхность клетки и может продолжить убирать свободный ХС из крови. Мутации в этом гене ассоциированы с противоположными фенотипами в зависимости от их функционального эффекта. Мутации усиления функции белка, которые встречаются в 1% случаев, вызывают СГХС третьего типа [17]. Мутации, вызывающие потерю функции белка, приводят к резкому снижению уровня ЛНП. Крупное 15-летнее исследование показало, что носители мутаций потери функции белка PCSK9 продемонстрировали снижение уровня ЛНП на 30% у лиц афроамериканского происхождения и на 15% – у лиц европейского происхождения. Риск развития коронарной болезни сердца был снижен на 88% у лиц афроамериканского происхождения и на 44% – у лиц европейского происхождения [18]. Именно данное исследование послужило основой для создания современного метода лечения пациентов с СГХС ингибиторами PCSK9, которые наиболее эффективны у пациентов с мутациями усиления функции в данном гене, а также с мутациями в гене рецептора ЛНП.

Мутации в гене белка-модулятора рецептора ЛНП (LDLRAP1) встречаются крайне редко и обладают аутосомно-рецессивным способом наследования.

При этом, несмотря на данные многочисленных исследований, представленные выше и доказывающие значение генетики в тяжести фенотипа и выраженности терапевтического эффекта, генетическое тестирование [19] не влияло на терапию. В любом случае пациенты должны были получать терапию статинами в качестве монотерапии или в комбинации с эзетимибом, а в случае недостижения целевого уровня ХС ЛНП – дополнительно ингибиторы PCSK9 [20]. Однако в последнее время таргетная терапия приобретает все большие масштабы. Появляется большое количество принципиально новых гиполипидемических препаратов. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с гомозиготной СГХС (TESLA Part B), эволокумаб, вводимый по 420 мг каждые 4 недели, был эффективен в снижении уровня ХС ЛНП на 40,8% по сравнению с плацебо у 57% пациентов, имеющих одну или две дефектные аллели рецептора ЛНП. Отсутствие ЛНП-рецепторов

(null mutation) приводило к полному отсутствию ответа на эволокумаб у пациентов с двумя отрицательными или подозреваемыми отрицательными мутациями [21]. В исследовании The ODYSSEY HoFH Trial у пациентов с клиническим диагнозом гомозиготная СГХС эффективность терапии алирокумабом 150 мг/1 раз в 2 недели также зависела от типа мутации гена LDLR и у носителей одного или двух аллелей null mutation была минимальной [22]. Наши результаты также подтверждают эти закономерности. У пациента компаунд-гетерозиготы в гене рецептора ЛНП (LDLR): rs137929307 (приводящие к снижению экспрессии LDLR на клеточной поверхности) и с.2312_2547del (приводящие к нефункциональным LDLR) назначение ингибитора PCSK9 алирокумаба в дозе 150 мг/1 раз в 2 недели в дополнение к терапии статинами и эзетимибом снизило уровень ХС ЛНП только на 4,1%. Более раннее лечение пациента мипомерсеном в дозе 200 мг имело лишь умеренную эффективность (снижение ХС ЛНП на 13,4%). Напротив, применение эвинакумаба в дозе 15 мг/кг 1 раз в месяц снизило уровень ХС ЛНП на 62% [23].

Из относительно новых препаратов, как вошедших в рекомендации РФ по дислипидемии [24], так и проходящих различные фазы клинических исследований, будет целесообразно кратко описать механизм действия и клиническую эффективность следующих средств:

- бемпедоевая кислота (ингибитор АТФ-цитратлиазы);
- алирокумаб, эволокумаб (моноклональные полностью гуманизированные антитела к PCSK9);
- инклисиран (миРНК, ингибитор синтеза PCSK9);
- эвинакумаб (моноклональные антитела ангиопоэтинподобному белку 3 (ANGPTL3));
- обидетрапиб (блокатор белка-переносчика эфиров холестерина (CEPT));
- домитапид (ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов (MTP));
- мипомерсен (антисмысловый олигонуклеотид к апоВ, блокатор apoB-100).

Бемпедоевая кислота

Данный препарат ингибирует АТФ-цитратлиазу (ACL), действует в гепатоцитах, повышая экспрессию рецептора ЛНП [25-27]. Однако ХС ЛНП снижается только на 13-24% [28]. Возможно, бемпедоевая кислота может быть использована у пациентов с непереносимостью статинов или их неэффективностью.

Генетическое исследование помогает выявить непереносимость статинов, которая встречается в 1–10% случаев, однако из-за низкого уровня проведения генетического исследования наблюдается его гиподиагностика. Метаанализ 40 000 пациентов показал, что два локуса генома SORT1/CELSR2/

PSRC1 и SLCO1B1 обуславливают внутриклеточный транспорт статинов, поэтому у 5% больных эффект от статинотерапии неадекватный. Мутации гена PCSK9 также могут влиять на резистентность к статинам, так что генетическая диагностика здесь очень важна для определения назначения нужного препарата [29]. Наиболее частый вариант в гене SLCO1B1, вызывающий миопатию статинов, – это p.Val174Ala. Этот вариант является хорошо известным полиморфизмом, присутствующим примерно у 20% в европейской популяции (rs4149056), который был достоверно продемонстрирован в ассоциации со статининдуцированной миопатией. Данный полиморфизм определяется гаплотипом SLCO1B1*5. Ген SLCO1B1 кодирует органический анион-транспортер (OATP1B1). Данный белок, первоначально обнаруженный в печени, регулирует обмен большого количества лекарственных препаратов и натуральных продуктов. Эффект этого полиморфизма был продемонстрирован в большом исследовании геномной ассоциации, выполненном у 85 субъектов с определенной или предполагаемой миопатией по сравнению с 90 субъектами контроля, каждый из которых принимал 80 мг симвастатина ежедневно как часть исследования, в котором участвовали 12 000 человек. Авторы показали, что отношение шансов для миопатии было 4,5 (95% достоверный интервал [ДИ: от 2,6 до 7,7]) на каждую копию С-аллеля (этот вариант в гетерозиготном носительстве) и 16,9 (95% ДИ: от 4,7 до 61,1) у гомозиготных носителей (данный пациент) по сравнению с ТТ гомозиготами (wild-type аллель). Более чем 60% от этих случаев миопатий относятся к С-варианту. Ассоциации rs4149056 с миопатиями повторялись в исследовании 40 мг симвастатина ежедневно, что также показало ассоциацию между rs4149056 и холестеринснижающим эффектом симвастатина [30]. Пересмотренные в 2014 клинические рекомендации CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines) по поводу SLCO1B1 и симвастатининдуцированной миопатии рекомендуют носителям данного варианта (СС или СТ генопит rs4149056) назначать невысокие дозы статина или альтернативный статин (правастатин или розувастатин). Они также рекомендуют контролировать уровень креатинфосфокиназы [31]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США выступает против дозы симвастатина 80 мг ежедневно. У пациентов с С-аллелями гена SLCO1B1 rs4149056, есть риск усиления миопатии даже при невысокой дозе симвастатина (40 мг в день). Поэтому если оптимальный ответ на лечение не достигается на сниженной дозе, необходимо искать другие методы лечения и современные препараты, включая бемпедоевую кислоту, которая может служить такой альтернативой.

Алирокумаб, эволокумаб

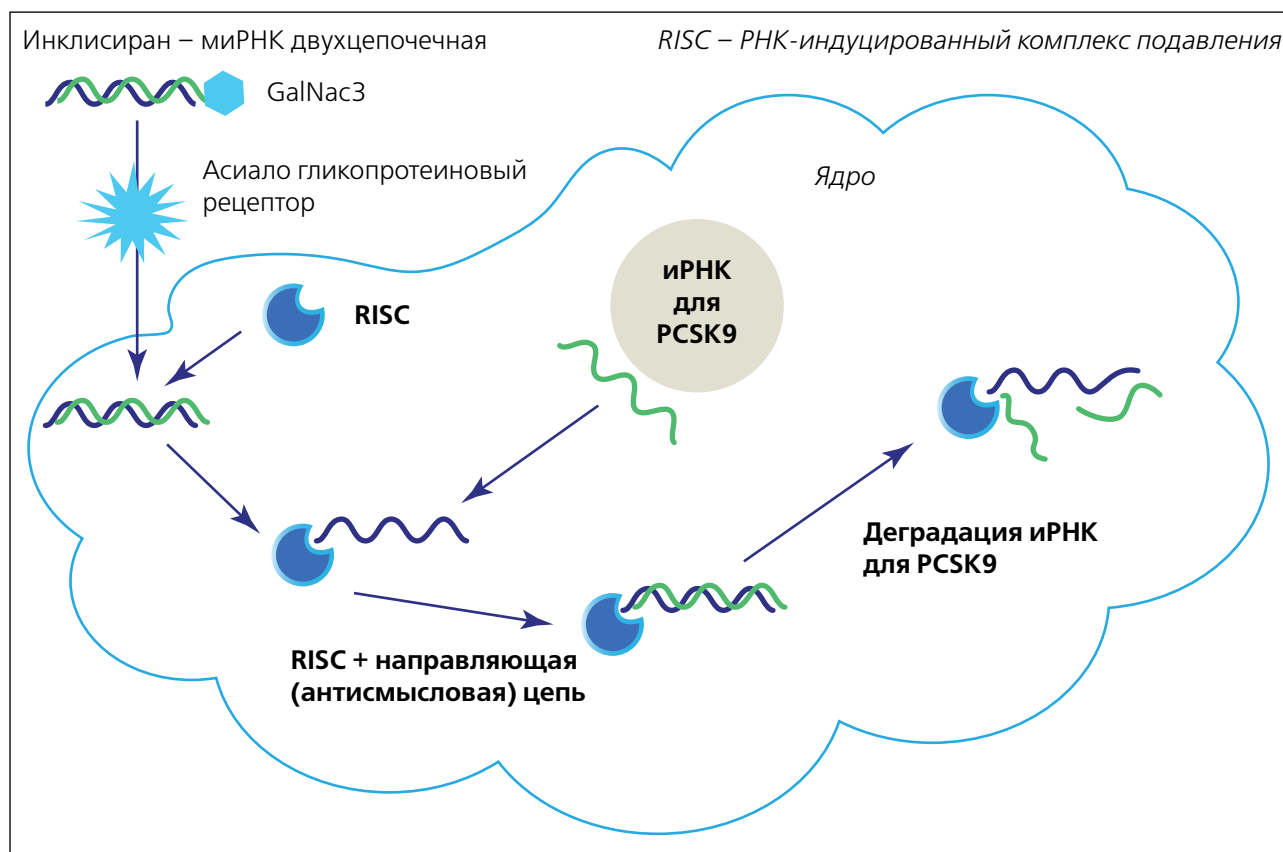
Моноклональные антитела к PCSK9 достаточно прочно вошли в практику кардиологов. Алирокумаб изучен в клинических исследованиях в рамках программы ODYSSEY OUTCOME [32-35], эволокумаб изучен в рамках программы исследований PROFICIO [36,37]. Данные крупные программы продемонстрировали влияние этих моноклональных антител на общую смертность, сердечно-сосудистую смертность, сердечно-сосудистые события, периферический атеросклероз, тромбозы, регрессию атеросклеротической бляшки. Уровень ХС ЛНП снижается примерно на 60%, уровень Лп(а) на – 40%. Важно отметить, что ген Лп(а) выходит на второе место после гена рецептора ЛНП по значимости в изучении и лечении СГХС [38]. Два крупных недавних исследования на взрослых и детях, у которых был установлен клинический диагноз СГХС, показали одинаковые результаты: высокие значения Лп(а) (>50 мг/дл), которые также сопряжены с риском смерти, чаще определяются у лиц без мутаций в трех известных генах: LDLR, APOB, PCSK9 [39]. 15-25% пациентов с диагнозом СГХС могут быть «ре-классифицированы» в сторону отсутствия этого диагноза, если применить формулу коррекции уровня ХС ЛНП на уровень ОХС, содержащегося в частицах Лп(а). До недавнего

времени считалось, что эта доля составляет около 30%. Теперь оказалось, что вклад Лп(а) в уровень ОХС и ХС ЛНП очень разный и есть смысл делать поправку уровня ХС ЛНП, по крайней мере у лиц с ХС ЛНП 5-6,5 ммоль/л, при оценке клинической вероятности наличия СГХС. Генетика может помочь решить данный вопрос.

Инклисиран

Помимо возможности инактивировать циркулирующую PCSK9, в 2022 году появилась возможность блокировать непосредственно синтез данного белка. Новый препарат инклисиран при уникальном режиме дозирования является таргетным, что сводит на нет побочные эффекты и межлекарственные взаимодействия. Инклисиран представляет собой малую interfering РНК, то есть двухцепочную РНК, которая состоит из несущей и направляющей цепей. Эти две цепи соединены с GalNac (N-ацетил-галактозамин), который связывается с асиалогликопротеиновым рецептором и переносит РНК в клетку. Далее направляющая цепь направляет комплекс RISC (РНК-индуцированный комплекс подавления) к таргетной матричной РНК, ответственной за синтез PCSK9, и разрушает ее, что продемонстрировано на рисунке 2.

Рисунок 2. Механизм действия малой interfering РНК инклисирана



Примечание: GalNac3 – триантеннарный N-ацетилгалактозамин, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинавого типа 9, RISC – РНК-индуцированный комплекс подавления.

Таким образом, нарушается синтез PCSK9, что в конечном итоге ведет к увеличению количества рецепторов к ХС ЛНП на поверхности гепатоцитов. С препаратом инклисиран проведены и проводятся многочисленные клинические исследования в рамках программы ORION. Наибольший интерес представляют исследования ORION 9, 10 и 11 [40,41]. Было показано, что терапия инклисираном по схеме: 1-я инъекция, 2-я инъекция через 90 дней и далее 1 инъекция раз в 6 месяцев позволяет снизить уровень ХС ЛНП примерно на 50%, а уровень Лп(а) – на 20%. Препарат не имеет лекарственных взаимодействий, его эффективность не зависит от функции печени и почек. В крови инклисиран определяется в течение первых 48 часов. Однако, подобно моноклональным антителам к PCSK9, исходя из механизма действия можно предположить, что его эффективность резко снизится у пациентов с полным отсутствием рецепторов к ХС ЛНП или с их крайне низким количеством.

Эвинакумаб

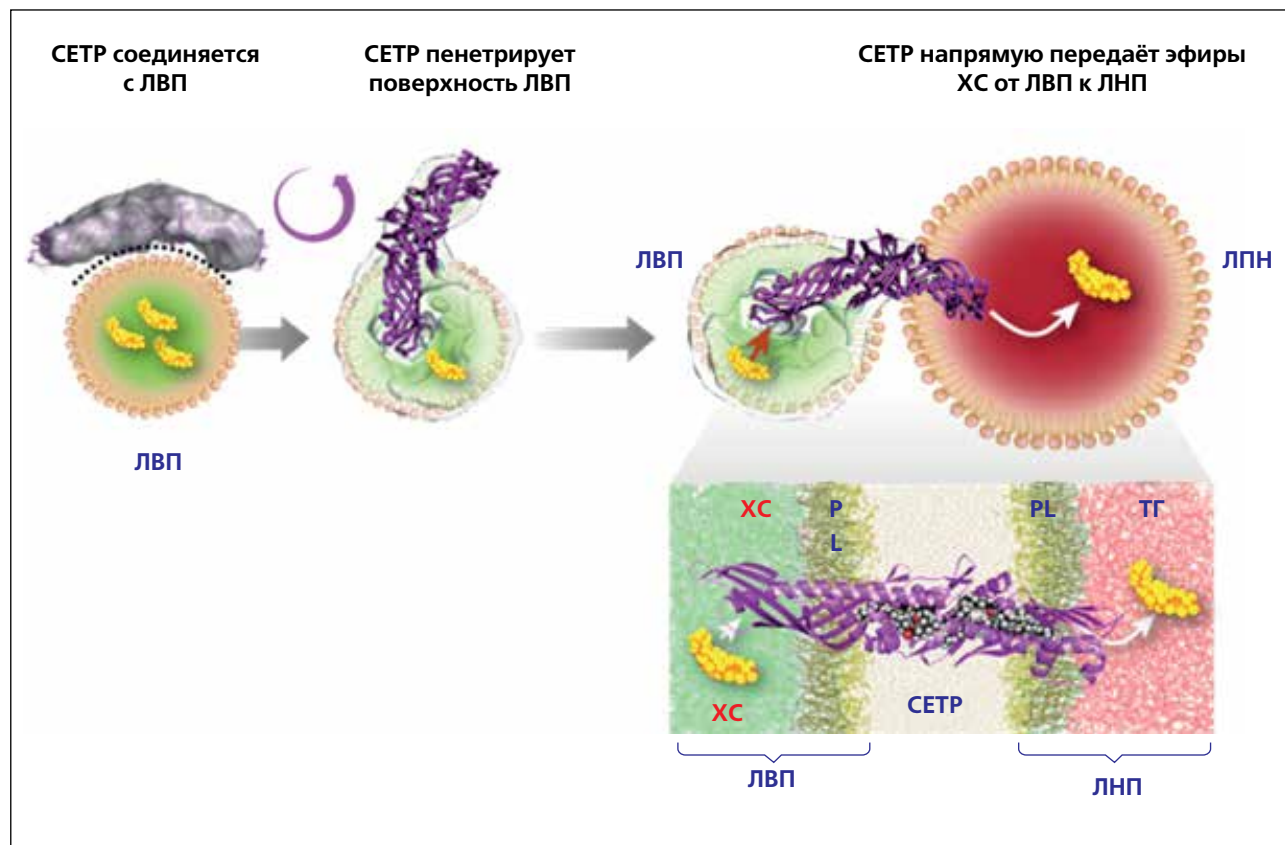
Данный препарат представляет собой моноклональные антитела к ангиопоэтинподобному белку (ANGPTL3). То, что он может быть многообещающим препаратом для лечения пациентов с гомо-

зиготной СГХС, показано в исследовании 3 ELIPSE HoFH Study: добавление ингибитора ANGPTL3, эвинакумаба, у больных с гомозиготной СГХС (n=65) [42] показало снижение ХС ЛНП практически в одинаковой степени у больных как с Null/Null мутацией, так и без неё на 45-50%.

Обицетрапиб (блокатор белка-переносчика эфиров холестерина CETP)

Роль CETP в развитии атеросклероза за счет переноса эфиров холестерина от антиатерогенных липопротеидов к проатерогенным доказана, что продемонстрировано на рисунке 3 [43,44]. CETP ингибиторы были первоначально разработаны на основе предпосылки, что увеличение ХС ЛВП может предотвратить развитие ССЗ [45]. Первый препарат из этой группы постигла неудача. Препарат далцетрапиб изучен в плацебо-контролируемом исследовании Dal-OUTCOMES, в которое были включены 16 000 больных, перенесших инфаркт миокарда [46]. ХС ЛВП увеличился от 4 до 11% в группе плацебо и от 31 до 40% в группе далцетрапиба, ХС ЛНП снизился крайне незначительно. Далцетрапиб не повлиял на твердые конечные точки. Аналогичная ситуация и с препаратом эвацетрапиб, который изучен в плацебо-контролируемом

Рисунок 3. Роль CETP в развитии атеросклероза



Примечания: ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин, CETP – блокатор белка-переносчика эфиров холестерина.



исследовании ACCELERATE с включением 12 000 больных, перенёвших ОКС или имеющие другие ССЗ [47]. Хотя и в данном исследовании имелись нюансы – ХС ЛНП был измерен с использованием прямого анализа, а не методом препаративного ультрацентрифугирования, который является более чувствительным при низких абсолютных значениях ХС ЛНП. Конечные точки на эвацетрапибе были оценены некорректно вследствие низкой статистической мощности и длительности исследования, вероятно это послужило причиной отсутствия влияния его на твёрдые конечные точки. Несколько другая история с препаратом данной группы анацетрапибом. Результаты REVEAL study были первоначально неверно истолкованы на основании сообщения о снижении ХС ЛНП на 41%. Оценивались твёрдые конечные точки у 30 000 пациентов с поражением клапанного аппарата, находящиеся на гиполипидемической терапии. Данный препарат показал влияние на все составляющие основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события [48]. Успешным может считаться исследование ROSE с использованием обидетрапиба [49]. Это было плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование II фазы: обидетрапиб 5 и 10 мг как усиление статинотерапии. Показано снижение уровня ХС ЛНП на 41% и 51% (для 5 и 10 мг соответственно). Снижение ХС ЛНП >60% было получено у 20% на обидетрапибе 5 мг, снижение ХС ЛНП >60% было получено у 40% на обидетрапибе 10 мг. Продемонстрировано снижение основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 20% [50].

Ломитапид

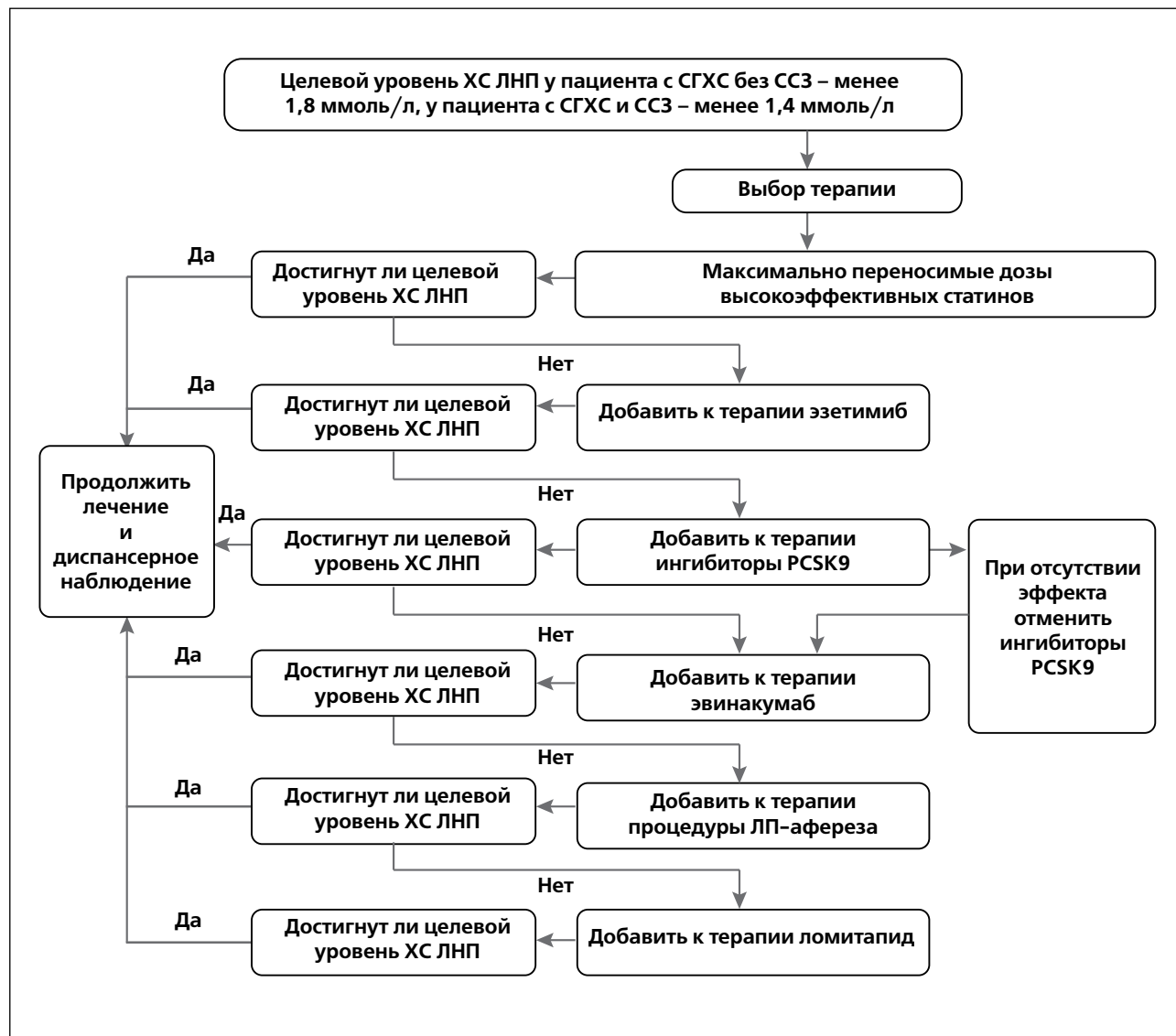
Данный препарат является ингибитором микросомального белка-переносчика триглицеридов (МТР), фермента, локализованного в эндоплазматическом ретикулеуме гепатоцитов и энтероцитов. Этот фермент отвечает за синтез ЛОНП в печени и хиломикронов в кишечнике [51]. Ломитапид был одобрен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, Европейским агентством по лекарственным средствам и другими регулирующими органами для лечения гиперхолестеринемии у взрослых пациентов с гомозиготной СГХС [52]. Клинические испытания показали, что ломитапид снижает уровень ХС ЛНП примерно на 40% у пациентов с гомозиготной СГХС, получающих лечение статинами с аферезом ЛНП или без него, с приемлемым профилем безопасности и переносимости. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются желудочно-кишечные симптомы, частота которых снижается при длительном лечении, а увеличение содержания жира в печени остается стабильным [53]. Этот побочный эффект значительно ограничивает применение данного препарата и требует особого обоснования для его использования. Как раз

в этом случае огромную помощь может оказать генетический анализ.

Мипомерсен

Препарат представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, блокирующий синтез апоВ-100, который вводят посредством подкожной инъекции. После введения мипомерсен вызывает селективную деградацию мРНК апоВ-100 и ингибирование трансляции белка. В конечном итоге это приводит к существенному снижению уровней ХС ЛНП и других липопротеидов. Мипомерсен одобрен для лечения гомозиготной СГХС. Снижение ХС ЛНП и апоВ-100 составляет 30-40%, Лп(а) – 25%. Несмотря на благоприятное влияние на профиль липидов, некоторые опасения усиливаются профилем безопасности. На самом деле терапия мипомерсеном связана с повышенным риском реакций в месте инъекции, стеатоза печени, повышения активности печеночных ферментов и гриппоподобных симптомов [54,55]. Таким образом, имеется достаточно большое количество групп гиполипидемических препаратов, использующих разные механизмы действия. Это блокада синтеза холестерина, ингибирование PCSK9, блокирование выработки апоВ, воздействие на ANGPTL3, CETP, МТР. Предприняты попытки генной терапии гетерозиготной формы СГХС при наличии мутаций усиления функций в гене PCSK9 в исследовании Heart-1 VERVE-101. Параллельно с этим ведутся исследования по программе ANGPTL3 (VERVE-201), направленные на блокирование в печени гена ANGPTL3, который является ключевым регулятором метаболизма ОХС и триглицеридов. Данная программа направлена на лечение гомозиготной формы СГХС путем однократной инфузии препарата в течение всей жизни, которая потенциально сможет остановить прогрессирование болезни. Подобные исследования невероятно перспективны и дают большую надежду пациентам с неизлечимыми ранее генетическими заболеваниями. Расширившиеся терапевтические возможности открывают новые предпосылки для внедрения генетического анализа в практику кардиолога. Например, в 2022 году был представлен алгоритм лечения гомозиготной СГХС [56], представленный на рисунке 4.

Генетическая диагностика может дополнить алгоритм и позволить сразу ответить на вопрос о том, будут ли эффективны ингибиторы PCSK9 у пациента? Большинство из вышеперечисленных препаратов имеют очень высокую стоимость. Некоторые из них имеют очень продолжительное действие до 6 месяцев. Некоторые имеют достаточно серьезные побочные эффекты. Поэтому мы не можем назначать, например, ломитапид, мипомерсен, а в случае появления в клинической практике – эвинакумаб, обидетрапид для того, чтобы просто оценить их гиполипидемический эффект у конкретного пациента. Кроме того, пациенты могут получить ряд таких дорогостоящих

Рисунок 4. Алгоритм лечения гомозиготной СГХС

Примечания: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

препаратов, только пройдя сложные юридические процедуры, что делает практически невозможной их замену в случае неудачи.

Таким образом, новые реалии диктуют необходимость в ряде случаев устанавливать конкретную причину дислипидемии, то есть находить «поломку», которая привела к гиперхолестеринемии у конкретного пациента. Точное выявление аномалии позволит кардиологу, специализирующемуся на нарушениях липидного обмена:

1. Поставить точный диагноз и обеспечить раннее начало терапии.
2. Провести каскадный скрининг родственников, позволяющий раньше выявить заболевания у детей.
3. Провести адекватную стратификацию риска и прогноз заболевания.
4. Назначить более эффективную для конкретного

пациента таргетную терапию.

Заключение

Данная публикация призвана привлечь внимание к вопросам генетического анализа у пациентов с нарушениями липидного обмена. Если ранее подобный анализ представлялся больше интересным с точки зрения научной направленности, чем практической, то с появлением новых медикаментозных возможностей данный метод может оказать серьёзную помощь в клинической практике. Несомненно, принятие показаний к генетической диагностике у пациентов с дислипидемией требует тщательной проработки с привлечением ведущих российских специалистов в области липидологии.

Конфликт интересов

Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансирования.

The authors declare no conflict of interest or funding.

Список литературы / References

1. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-2437. doi: 10.1093/eurheartj/ehv157.
2. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sbarabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020;141(22):1742-1759. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.
3. Mesbikov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, Sbalnova SA, Drapkina OM, Boytsov SA, On Behalf Of The 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.
4. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662-680. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.044.
5. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(24):e013225. doi: 10.1161/JAHA.119.013225.
6. Klan ar G, Gro elj U, Kova J, Bratani N, Bratina N, Trebu ak Podkraj ek K, et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1250-1257. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.017.
7. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578-2589. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.520.
8. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(9):1187-1193. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.056.
9. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):309-325. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025.
10. Marks D, Thorogood M, Farrer JM, Humphries SE. Census of clinics providing specialist lipid services in the United Kingdom. *J Public Health (Oxf)*. 2004;26(4):353-354. doi: 10.1093/pubmed/fdb176.
11. Santos PC, Morgan AC, Janes CE, Turolla L, Krieger JE, Santos RD, et al. Presence and type of low density lipoprotein receptor (LDLR) mutation influences the lipid profile and response to lipid-lowering therapy in Brazilian patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):206-210. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.028.
12. Liyanage KE, Burnett JR, Hooper AJ, van Bockxmeer FM. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011;48(1):1-18. doi: 10.3109/10408363.2011.565585.
13. Ejarque I, Real JT, Martinez-Hervas S, Chaves FJ, Blesa S, Garcia-Garcia AB, et al. Evaluation of clinical diagnosis criteria of familial ligand defective apoB 100 and lipoprotein phenotype comparison between LDL receptor gene mutations affecting ligand-binding domain and the R3500Q mutation of the apoB gene in patients from a South European population. *Transl Res*. 2008;151(3):162-167. doi: 10.1016/j.trsl.2007.12.001.
14. Huijgen R, Vissers MN, Kindt I, Trip MD, de Groot E, Kastelein JJ, et al. Assessment of carotid atherosclerosis in normocholesterolemic individuals with proven mutations in the low-density lipoprotein receptor or apolipoprotein B genes. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(4):413-417. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.959239.
15. Tarugi P, Aversa M, Di Leo E, Cefalu AB, Noto D, Magnolo L, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis*. 2007;195(2):e19-27. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.003.
16. Hooper AJ, Burnett JR. Update on primary hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(7):423. doi: 10.1007/s11883-014-0423-3.
17. Cameron J, Holla III, Ranheim T, Kulseth MA, Berge KE, Leren TP. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors. *Hum Mol Genet*. 2006;15(9):1551-1558. doi: 10.1093/bmg/ddl077.
18. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264-1272. doi: 10.1056/NEJMoa054013.
19. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, Haralambos K, Cather M, Watson M, et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *Eur Heart J*. 2017;38(23):1832-1839. doi: 10.1093/eurheartj/ehx111.
20. 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., и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(2):6-29. doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.

21. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):341-350. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X.
22. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JJP, Charnig MJ, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):131-142. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.027.
23. Limonova A, Ershova A, Meshkov A, Kiseleva A, Divashuk M, Drapkina O. Evinacumab for treatment of compound heterozygous familial hypercholesterolemia – how genetics can predict effectiveness of lipid-lowering drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77 (18 Suppl 1):3010. doi: 10.1016/S0735-1097(21)04365-5.
24. Клинические рекомендации Нарушения липидного обмена: клин. рек. МЗ РФ. 2023.
25. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lbotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016;7:13457. doi: 10.1038/ncomms13457.
26. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(23):8132-8137. doi: 10.1073/pnas.0500269102.
27. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
28. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603. doi: 10.1177/2047487319864671.
29. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289(13):1681-1690. doi: 10.1001/jama.289.13.1681.
30. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789-799. doi: 10.1056/NEJMoa0801936.
31. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLC01B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(4):423-428. doi: 10.1038/clpt.2014.125.
32. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
33. Ray KK, Colboun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):618-628. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5.
34. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Brüggeault MF, Dalby AJ, et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2019;140(2):103-112. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038840.
35. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events After Acute Coronary Syndrome: Role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: Prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020;141(20):1608-1617. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046524.
36. Puri R, Nissen SE, Somaratne R, Cho L, Kastelein JJ, Ballantyne CM, et al. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *Am Heart J*. 2016;176:83-92. doi: 10.1016/j.ahj.2016.01.019.
37. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J*. 2016;173:94-101. doi: 10.1016/j.ahj.2015.11.015.
38. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-3946. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361.
39. de Boer LM, Hutten BA, Zwinderman AH, Wiegman A. Lipoprotein(a) levels in children with suspected familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study. *Eur Heart J*. 2023;44(16):1421-1428. doi: 10.1093/eurheartj/ehac660.
40. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520-1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805.
41. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.
42. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(8):711-720. doi: 10.1056/NEJMoa2004215.
43. Zhang M, Lei D, Peng B, Yang M, Zhang L, Charles MA, et al. Assessing the mechanisms of cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2017;1862(12):1606-1617. doi: 10.1016/j.bbalip.2017.09.004.
44. Lei D, Rames M, Zhang X, Zhang L, Zhang S, Ren G. Insights into the Tunnel Mechanism of Cholesteryl Ester Transfer Protein through All-atom Molecular Dynamics Simulations. *J Biol Chem*. 2016;291(27):14034-14044. doi: 10.1074/jbc.M116.715565.

45. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993-2000. doi: 10.1001/jama.2009.1619.
46. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2089-2099. doi: 10.1056/NEJMoa1206797.
47. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1933-1942. doi: 10.1056/NEJMoa1609581.
48. Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1217-1227. doi: 10.1056/NEJMoa1706444.
49. Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, Rigby SP, Kling D, Curcio DL, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2022;28(8):1672-1678. doi: 10.1038/s41591-022-01936-7.
50. Late-Breaking Science Abstracts and Featured Science Abstracts From the American Heart Association's Scientific Sessions 2021 and Late-Breaking Abstracts in Resuscitation Science From the Resuscitation Science Symposium 2021. *Circulation*. 2021;144(25):e564-e593. doi: 10.1161/CIR.0000000000001041.
51. Khoury E, Brisson D, Roy N, Tremblay G, Gaudet D. Review of the long-term safety of lomitapide: a microsomal triglycerides transfer protein inhibitor for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(5):403-414. doi: 10.1080/14740338.2019.1602606.
52. Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. *Core Evid*. 2019;14:19-30. doi: 10.2147/CE.S174169.
53. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J Clin Lipidol*. 2020;14(6):807-817. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.006.
54. Chambergo-Michilot D, Alur A, Kulkarni S, Agarwala A. Mipomersen in Familial Hypercholesterolemia: An Update on Health-Related Quality of Life and Patient-Reported Outcomes. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;18:73-80. doi: 10.2147/VHRM.S191965.
55. Fogacci F, Ferri N, Toth PP, Ruscica M, Corsini A, Cicero AFG. Efficacy and Safety of Mipomersen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs*. 2019;79(7):751-766. doi: 10.1007/s40265-019-01114-z.
56. Rosenson RS. Evidence-Based, Mechanistic Approach to the Management of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JACC Case Rep*. 2022;4(20):1331-1334. doi: 10.1016/j.jaccas.2022.08.017.

Стабильная ишемическая болезнь сердца: фокус на бляшку и гипертриглицеридемию

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0002

© А.В. Панов, В.Ю. Козулин, Ю.А. Кудаев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Абстракт

В обзоре представлены новые данные о патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС). Фундаментальные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют об отсутствии прямой связи между степенью стеноза коронарных артерий и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Все больше внимания в настоящее время уделяется общей распространенности атеросклеротического поражения коронарного русла – так называемому plaque burden, а также морфологическим характеристикам самих атеросклеротических бляшек. Концепция развития и прогрессирования ИБС смещается от гипотезы степени стеноза и ишемии в сторону системности атеросклеротического заболевания и гипотезы бляшки. Современные технологии визуализации коронарных артерий позволяют выделять анатомические и биофизические характеристики так называемых бляшек высокого риска. Исходя из представленных данных, актуализируется стратегия лечения ИБС, основанная на системном васкулопротективном подходе с обязательным включением в комплексную терапию базисных гиполипидемических и антиишемических средств. Однако, несмотря на достижение целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), общего холестерина, достижение нормотензии и нормализацию гликемического профиля, у больного сохраняется риск развития сердечно-сосудистых осложнений – так называемый резидуальный риск. Среди компонентов резидуального риска выделяют воспалительный, тромботический связанный с повышенными уровнями ХС ЛНП, липопротеина (а) и триглицеридов. Подробно рассматривается влияние повышенного уровня триглицеридов на механизмы развития атеросклероза, в том числе бляшек высокого риска, а также современные подходы к лечению. Особое значение при стабильной ИБС в условиях гипертриглицеридемии придается применению омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3-ПНЖК). Представлены результаты исследований с омега-3-ПНЖК, свидетельствующие о многообразии благоприятных эффектов препаратов при ИБС, включая стабилизацию атеросклеротической бляшки.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, триглицериды, бляшка высокого риска, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Для цитирования: Панов Алексей Владимирович – ORCID 0000-0003-3356-3873; Козулин Викентий Юрьевич – ORCID 000-0002-5457-2683; Кудаев Юрий Анатольевич – ORCID 0000-0002-2111-0765. Стабильная ишемическая болезнь сердца: фокус на бляшку и гипертриглицеридемию. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):18–26. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0002.

Stable coronary artery disease: focus on the plaque and hypertriglyceridemia

A.V. Panov, V.Yu. Kozulin, Yu.A. Kudaev

"Almazov National Medical Research Center", St. Petersburg, Russia

Abstract

This work deals with new data concerning the pathogenesis of coronary heart disease. Fundamental works and clinical studies report no direct relationships between the severity of coronary artery lesions and the risk of adverse cardiovascular events. Currently more attention is focused on the total extension of atherosclerotic process within coronary arteries as well as morphological features of the plaques. The modern concept of coronary artery disease is constantly moving from the theory of ischemia and lesion severity as key prognostic determinants to morphological and biological changes occurring inside the atherosclerotic plaque which are responsible of the plaque destabilisation and occurrence of acute events. Up to date visualisation modalities capable to distinguish stable and unstable plaques based on their morphological features and to exactly describe high risk plaque. According to the modern total cardiovascular risk concept the patient suffering cardiovascular disease should be treated to achieve target levels of total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, blood pressure, glycaemic profile and other risk factors. But achievement of this target levels doesn't eliminate the risk completely, residual risk is comprised of prothrombotic factors, systemic inflammation process, lipoprotein (a) and triglycerides levels. The purpose of this work is to analyse relationships between elevated triglycerides levels and atherogenesis including the formation of high risk plaques as well as to overview current pharmacological treatment modalities using omega-3 free fatty acids drugs.

Keywords: coronary artery disease, triglycerides, high risk plaque, omega-3 free fatty acids

For citation: Panov Alexey Vladimirovich – ORCID 0000-0003-3356-38733; Kozulin Vikenty Yurievich – ORCID 000-0002-5457-2683; Kudaev Yuri Anatolyevich – ORCID 0000-0002-2111-0765. Stable coronary artery disease: focus on the plaque and hypertriglyceridemia. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;4(53):18–26. DOI: 110.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0002.

Поступила /Received: 03.08.2023

Рецензия получена /Review received: 13.10.2023

Принята в печать /Accepted: 18.10.2023

Классические представления о патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) исходят из представлений о том, что индуцируемая ишемия миокарда и стенокардия развиваются вследствие тяжелой обструкции просвета коронарных артерий. Данные представления предполагают, что исключительно обструктивные поражения ответственны за развитие осложнений ИБС (так называемая «гипотеза ишемии» или «гипотеза стеноза») [1]. Соответственно, стратификация риска больных ИБС в настоящее время направлена преимущественно на выявление пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, ответственными за формирование большой площади преходящей ишемии миокарда, поскольку они с наибольшей вероятностью получают пользу от коронарной реваскуляризации для уменьшения ишемии и, таким образом, предотвращения осложнений ИБС [2].

Тем не менее недавние работы с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) и оптической когерентной томографии (ОКТ) продемонстрировали, что большинство тяжелых обструктивных поражений коронарных артерий, даже вызывающие распространенную ишемию миокарда, часто остаются в стабильном состоянии на протяжении многих лет наблюдения и не являются причиной развития острых форм ИБС [3]. С другой стороны, поражения коронарных артерий, которые впоследствии приводят к развитию инфаркта миокарда (ИМ), в большинстве случаев исходно не характеризуются критическим сужением просвета, то есть являются гемодинамически незначимыми [4]. Результаты клинических исследований с использованием коронарной реваскуляризации и интенсивной медикаментозной терапии (COURAGE, BARI-2D [5, 6]) продемонстрировали эквивалентную кумулятивную частоту событий при

консервативной и инвазивной стратегии лечения стабильной ИБС. Ограничением этих исследований является низкая частота использования стентов с лекарственным покрытием, отсутствие объективизации степени сужения и тяжести исходной ишемии миокарда, а также разделение на группы лечения только после проведения коронарографии.

Исследование ISCHEMIA [7] было организовано и проведено с целью избежать ограничений предыдущих крупномасштабных работ, посвященных месту реваскуляризации в лечении стабильной ИБС. Как и в большинстве других исследований, частота первичной конечной точки (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности или остановки сердца) прогрессивно возрастала по мере увеличения тяжести и распространенности атеросклеротического поражения коронарного русла по данным ангиографии. В среднем частота сердечно-сосудистых событий (ССС) составила 8,2% для больных с одно-артериальным поражением коронарных артерий, 11,9% – для двух- и 23,9% – для трех-артериального поражения за 3,2 года наблюдения. Вместе с тем неблагоприятные исходы не были связаны со степенью и тяжестью ишемии миокарда [7]. Более того, реваскуляризация ограничивающих кровотоков сужений не снижала частоту неблагоприятных событий по сравнению с консервативным лечением. Недавнее исследование COMBINE OCT-FFR [8] у 550 пациентов с сахарным диабетом (СД) и ИБС, в котором проводилась оценка состояния бляшки с помощью ОКТ и выполнялась чрескожное коронарное вмешательство в случае подтверждения функциональной значимости стеноза по данным фракционного резерва кровотока (ФРК), убедительно продемонстрировало, что бляшки с тонкой фиброзной крышкой (thin cap fibroatheroma – TCFA), обозначенные как бляшки высокого риска, в большей степени определяют прогноз пациентов по сравнению с критерием гемодинамической значимости. Больные, у которых были обнаружены бляшки высокого риска – с тонкой крышкой – имели в 5 раз более высокую частоту осложнений ИБС в течение 18-месячного наблюдения, несмотря на отсутствие ишемии и функционально значимых анатомических стенозов по данным ФРК.

Совокупность полученных экспериментальных данных и результатов клинических испытаний подтверждает, что локальные сужения коронарных артерий, традиционно являющиеся мишенью для реваскуляризации, не обязательно ассоциированы с риском осложнений ИБС. Более значимыми с точки зрения прогноза заболевания являются морфологические и биологические изменения в структуре бляшки, которые являются предикторами ее дестабилизации. Таким образом, с позиций современных представлений о кардиоваскулярном риске у больного со стабильной ИБС на первый план выходит не степень стенозирования просвета

коронарной артерии атеросклеротической бляшкой (гипотеза стеноза) и технические возможности устранения данного сужения, а качественные изменения морфологии поражения коронарного русла, для которых характерен высокий риск дестабилизации и развития осложнений ИБС (гипотеза бляшки).

Первые попытки идентифицировать бляшки, способные спровоцировать развитие острых форм ИБС (уязвимые бляшки, бляшки высокого риска), были основаны только на определении их морфологических характеристик – наличие большого липидного ядра с некрозом и активным воспалением, тонкая фиброзная крышка, микрокальцификация, позитивное ремоделирование артерии, ангиогенез с геморагиями внутри бляшки [9]. В последние годы активно изучаются биомеханические составляющие формирования бляшки высокого риска, которые могут нарушать гомеостатические атеропротекторные свойства нормального эндотелия и стимулировать прогрессирование бляшки. Наружное перпендикулярное и осевое давление на бляшку, зависящие от ее контура, может способствовать механическому повреждению бляшки. Сила трения крови, протекающей через эндотелий, окружающий бляшку (напряжение сдвига эндотелия) является мощным провоспалительным, проатерогенным и протромботическим стимулом, нарушает сосудорасширяющие и другие атеропротективные функции эндотелия [9, 10].

Таким образом, фундаментальные и клинические исследования последних лет, направленные на снижение риска коронарных событий, фокусируют внимание не только на локальные стенозированные участки коронарных артерий, но также и на суммарный объем атеросклеротического поражения коронарного русла – так называемый показатель *atherosclerotic plaque burden* (может быть обозначен как «бремя атеросклероза»). Согласно современным представлениям чем выше суммарный объем атеросклеротического поражения коронарного русла (то есть бремя атеросклероза), тем выше риск развития осложнений ИБС. Подобный взгляд на коронарный атеросклероз подразумевает активное применение нефармакологической и фармакологической коррекции и повышение приверженности к системным васкулопротективным стратегиям. К ним относятся все компоненты здорового образа жизни, базисные препараты для лечения ИБС, артериальной гипертензии, СД и дислипидемий. В настоящее время устойчиво сформировалась концепция остаточного или резидуального риска, то есть сохранение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), несмотря на применение стандартно рекомендованных методов профилактики и лечения. Выделяют остаточный холестеринорис, включая риск, ассоциированный с липопротеидом (а), воспалительный, тромботический риски. Отсюда новые стратегии лечения – внедрение инновационных гиполипидемических препаратов, комбинирован-



ная антитромботическая терапия с включением ривароксабана в «сосудистой» дозе, реальные перспективы применения противовоспалительных препаратов. В связи с высокой распространенностью и значимостью участия в формировании уязвимых бляшек особый интерес представляет остаточный риск, связанный с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ).

Значение гипертриглицеридемии в развитии атеросклероза и формировании бляшек высокого риска

Достижения в области генетики человека, а также большое количество результатов эпидемиологических, доклинических и клинических исследований убедительно подтверждают наличие причинно-следственной связи между ТГ, липопротеидами, богатыми ТГ, – ЛПБТГ (к ним относятся хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности – ЛОНП, липопротеиды промежуточной плотности – ЛПП) и так называемыми ремнантами (остатками) ЛПБТГ с повышенным риском заболеваний, связанных с атеросклерозом. В одной из последних работ – Копенгагенском общем популяционном исследовании с включением 106 937 пациентов и сроком наблюдения до 15 лет повышенный уровень ремнантов ЛПБТГ был ассоциирован с четырехкратным увеличением риска ИМ (скорректированное ОР 4,2; 95% ДИ: 2,9–6,1), двукратным увеличением риска ишемического инсульта (ОР 1,8; 95% ДИ: 1,4–2,5) и пятикратным увеличением риска развития заболеваний периферических артерий (ОР 4,8; 95% ДИ: 3,1–7,5) [11]. Повышенные уровни ТГ и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности синергично увеличивают риск ССО у пациентов с уже достигнутым целевым уровнем ХС ЛНП [12, 13].

Основная роль ЛПБТГ заключается в транспортировке ТГ в жировую ткань для хранения, а в скелетную и сердечную мышцу – для производства энергии. Метаболизм аполипопротеид (апо) В-содержащих ЛП является неотъемлемой частью этих функций. Во время всасывания жира из пищи энтероцитами в тонкой кишке генерируются хиломикроны, которые перемещаются по лимфатическим путям и попадают в кровоток. Образование первичной частицы, содержащей апоВ48 (укороченная форма апоВ100, вырабатываемая исключительно в кишечнике), опосредуется микросомальным белком-переносчиком ТГ с использованием ТГ, синтезируемых из абсорбированных жирных кислот. Аналогичным образом в печени с использованием различных источников для синтеза ТГ вырабатывается крупный ЛОНП, богатый ТГ и содержащий апоВ100. Хиломикроны и ЛОНП конкурируют за один и тот же липолитический механизм. Фермент липопротеинлипаза (ЛПЛ) прикрепляется к люминальной поверхности капиллярного эндотелия в скелетных мышцах и жировой

ткани, гидролизует ТГ, высвобождая жирные кислоты в подлежащее тканевое ложе. Аполипопротеид СII является активатором (необходимым кофактором) ЛПЛ, тогда как аполипопротеид СIII является ингибитором фермента и захвата остатков частиц [14].

При повышенных уровнях ТГ в плазме наблюдается повышенная секреция больших ТГ-обогащенных ЛОНП и хиломикронов из печени и тонкого кишечника, что в сочетании с субоптимальным действием ЛПЛ при ожирении, инсулинорезистентности и/или СД приводит к избыточному образованию и накоплению ремнантов хиломикронов, ЛПП и ЛОНП. Эти остаточные частицы могут содержать в четыре раза больше холестерина на частицу, чем ЛНП [15]. Из-за своего размера (<70 нм) эти ремнанты ЛПБТГ могут проникать в стенку артерии путем транцитоза через эндотелиальный слой. При повышенных уровнях в плазме скорость притока превышает скорость выхода, что приводит к накоплению частиц в субэндотелиальном пространстве. Эти ЛП-частицы могут прикрепляться к внеклеточному матриксу, деградация этих частиц высвобождает биоактивные липиды, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию и воспаление [16]. Для выведения депонированных остатков ЛП из кровотока рекрутируются моноциты-макрофаги, поглощение ЛП, обогащенных холестерином, приводит к образованию пенистых клеток и появлению ранних атеросклеротических поражений. При повторяющихся циклах проникновения липопротеидов и миграции макрофагов образуется жировая полоса. Дальнейшие клеточные изменения включают миграцию гладкомышечных клеток в область поражения с окончательным формированием атеросклеротической бляшки. Поскольку ЛНП является конечным продуктом ЛОНП, изменения в метаболизме ЛОНП влияют на структуру и функцию ЛНП. ТГ плазмы изменяют размер и состав ЛНП; более высокие уровни ТГ приводят к образованию небольших плотных ЛНП, которые могут быть обогащены биоактивными воспалительными субстанциями [17]. Наконец, гипертриглицеридемия приводит к значительным нарушениям метаболизма ЛВП и, как прямое следствие, к субнормальным уровням холестерина ЛВП. Это приводит к ослаблению васкулопротекторных функций ЛВП, включая обратный транспорт холестерина, ингибирование окисления и противовоспалительную активность [17, 18].

Подходы к лечению гипертриглицеридемии. Место омега-3-полиненасыщенных жирных кислот

Пациентам любой категории риска рекомендован целевой уровень ТГ 1,7 ммоль/л. Первые шаги для лечения гипертриглицеридемии – изменение диеты и снижение массы тела. Диетические цели включают отказ от продуктов с высоким

содержанием рафинированных углеводов, увеличение потребления морепродуктов, особенно жирной рыбы, продуктов, богатых клетчаткой (фрукты, овощи и цельнозерновые), отказ от чрезмерного употребления алкоголя и замена животных жиров (мяса и молочных продуктов) моно- и полиненасыщенными жирами (в основном из растительных масел и орехов).

В настоящее время можно выделить три основных подхода медикаментозной регуляции метаболизма липопротеидов, богатых ТГ, и их ремнантов:

1. Стимуляция липолиза – фибраты, таргетные ингибиторы АроСIII и ангиопоэтинподобного белка 3 – ANGPTL3 (активаторы ЛПЛ)
2. Снижение обогащения ремнантов эфирами холестерина – ингибиторы белка, переносящего эфиры холестерина – CETP (эвацетрапиб, анацетрапиб)
3. Ингибирование продукции липопротеинов – ингибиторы секреции апоВ100- и апоВ48-липопротеинов (мипомерсен, ломитапид), омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК).

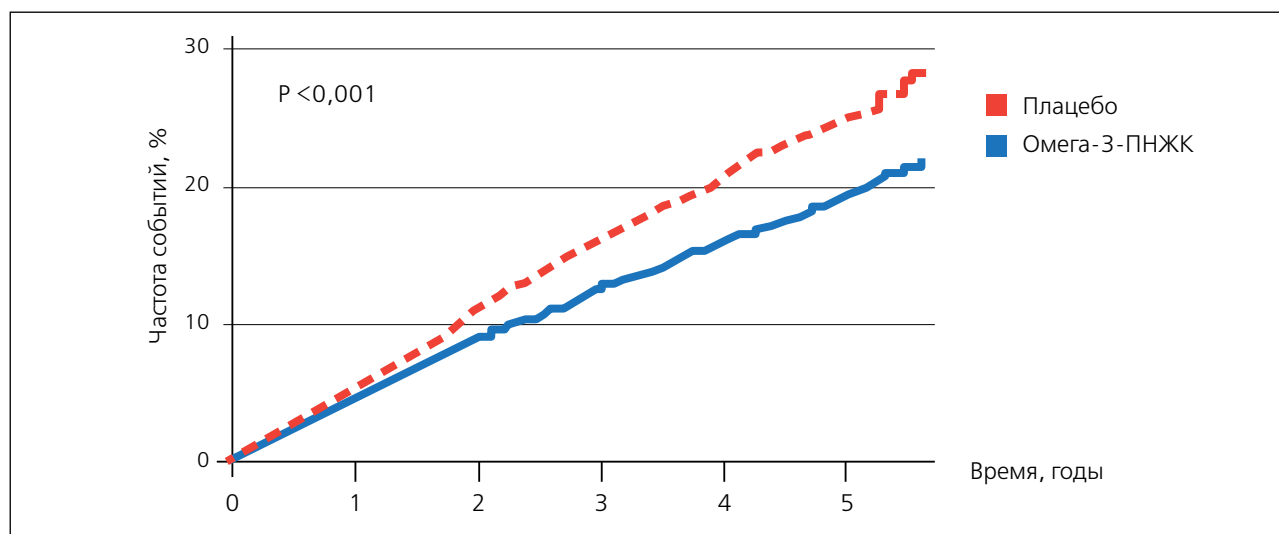
В Российской Федерации (РФ) доступны фенофибрат и омега-3-ПНЖК. В общем случае базисными препаратами для первичной и вторичной профилактики атеросклероза и его осложнений являются статины. Согласно утвержденным Министерством здравоохранения РФ рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) пациентам высокого и очень высокого риска, достигшим на терапии статином уровня ТГ 1,7–2,3 ммоль/л, рекомендовано добавить препарат омега-3-ПНЖК в дозе до 2 г два раза в день. Пациентам с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л на терапии статином рекомендовано добавить фенофибрат или препарат омега-3-ПНЖК в дозе до 2 г два раза в день. Пациентам с уровнем ТГ >5,0 ммоль/л рекомендовано назначить фенофибрат и препарат омега-3-ПНЖК в дозе до 2 г два раза в день [19].

Применение омега-3-ПНЖК при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) представляет особый интерес. Благоприятное влияние этой группы препаратов в первичной и вторичной профилактике в разных популяциях пациентов показано достаточно широко. В 2021 г. представлен метаанализ всех рандомизированных клинических исследований по применению омега-3-ПНЖК у больных с сердечно-сосудистой патологией и различным профилем риска (суммарно 40 рандомизированных исследований, включены 135 267 пациентов) [20]. Следует учитывать, что в данный метаанализ включены исследования пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией, а также с применением разных дозировок и лекарственных форм омега-3-ПНЖК. К тому же эффекты препаратов омега-3-ПНЖК могут различаться в зависимости от применяемой дозы и категории пациентов. По данным этого метаанализа, на фоне применения омега-3-ПНЖК

отмечено достоверное снижение частоты случаев ИМ, а также летальности от сердечно-сосудистых причин.

В исследовании REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial) выполнена оценка эффективности назначения омега-3-ПНЖК (в форме этилового эфира эйкозапентеновой кислоты – ЭПК) в дозе 4 г у больных очень высокого и высокого риска ССС, имеющих повышение уровня ТГ и находящихся на терапии статинами [21]. В работе приняли участие 8179 пациентов, в большинстве случаев препарат назначался в дополнение к основной терапии в рамках вторичной профилактики (71%), при этом доля больных, страдающих СД, составила 60%. На этапе включения в исследование уровень ХС ЛНП находился в рамках целевых значений (медиана – 1,94 ммоль/л), уровень ТГ умеренно повышен (медиана – 2,44 ммоль/л). Продолжительность наблюдения составила 4,9 года. Первичная конечная точка в исследовании – сумма случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии в течение периода наблюдения. Частота первичной конечной точки в группе омега-3-ПНЖК составила 17,2% против 22,0% в группе плацебо, что соответствует снижению риска ССС на 25%. Кривые накопления конечных точек представлены на рисунке 1.

Следует заметить, что полученные в исследовании результаты оказались сюрпризом для многих исследователей. В первую очередь, в данной работе продемонстрирован выраженный эффект приема ЭПК в отношении клинических конечных точек у больных очень высокого и высокого риска. Другой особенностью данной работы является отсутствие четкой связи между гиполипидемическим эффектом приема омега-3-ПНЖК в отношении уровня ТГ и снижением риска ССС. Так, снижение риска смерти, ИМ и инсульта продемонстрировано в подгруппах пациентов, у которых целевые значения ТГ не были достигнуты. Данные наблюдения позволяют сделать вывод, что само по себе снижение уровня ТГ не определяет уменьшение риска ССО, вероятно, большее значение могут иметь другие эффекты омега-3-ПНЖК, включая противовоспалительный. В подтверждение этому следует отметить, что в группе приема препарата отмечалось достоверное снижение уровня С-реактивного белка. В реализации позитивного действия омега-3-ПНЖК в отношении ССО рассматриваются и другие фармакодинамические особенности препаратов. Результаты исследования GISSI-HF [22] позволяют предположить антиаритмическое действие омега-3-ПНЖК, в том числе в случае желудочковых нарушений ритма на фоне электрической нестабильности поврежденной мембраны кардиомиоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В этом исследовании оценивали эффективность применения препарата

Рисунок 1. Кривые накопления конечных точек в исследовании REDUCE-IT

омега-3-ПНЖК омакора (1 г этиловых эфиров ЭПК и докозагексаеновой кислоты – ДГК) у пациентов с ХСН. По данным исследования назначение препарата сопровождалось снижением как общей смертности на 9% ($p=0,041$), так и комбинированной конечной точки (частота случаев смерти и госпитализаций по поводу ССС) на 8% ($p=0,009$). Кроме того, в группе лечения снижался риск госпитализации по причине развития желудочковых нарушений ритма на 28% ($p=0,013$), а по данным анализа в подгруппах исследования, применение препарата по сравнению с плацебо снижало риск срабатывания имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов ($p=0,0372$) [23]. В экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях установлен антитромботический эффект омега-3-ПНЖК [24], а также благоприятное действие на морфологические характеристики атеросклеротической бляшки.

Влияние омега-3-ПНЖК на состояние атеросклеротической бляшки

В настоящее время в арсенале клиницистов доступны инвазивные и неинвазивные визуализирующие исследования, которые способны выявить те морфологические и биологические характеристики атеросклеротической бляшки, которые ответственны за развитие ССО и определяют профиль сердечно-сосудистого риска пациента. Неинвазивная КТ-коронарная ангиография (КТ-КГ) способна дать информацию о степени стенозирования коронарных артерий, наличии и количестве атеросклеротических бляшек, а также об их составе. Исследование CONFIRM (coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an international multicenter registry) является одной из первых работ, в которой установлена ценность КТ-КГ как метода оценки риска пациента на основе качественного состава бляшек, их локализации

и степени стенозирования коронарных артерий [25]. В опубликованном метаанализе 13 исследований проанализирована взаимосвязь между характеристиками поражения коронарного русла по данным КТ-КГ и частотой ССС. Установлено, что кроме общей распространенности атеросклеротического поражения коронарных артерий для оценки прогноза имеет значение наличие бляшек с низким затуханием рентгеновского излучения (low attenuation plaque), а также точечные включения кальция в бляшке [26]. Атеросклеротические бляшки с указанными характеристиками достоверно ассоциировались с развитием ССО у больных со стабильной ИБС. В данном метаанализе наиболее сильным предиктором оказалось наличие некальцифицированных бляшек в коронарном русле. В одном из последних исследований по данной проблематике SCOT-HEART показано, что из 1769 включенных пациентов со стабильной ИБС наличие бляшек с низким затуханием рентгеновского излучения является достоверным независимым фактором риска фатального и нефатального ИМ. При помощи ВСУЗИ с виртуальной гистологией установлено, что бляшки с низким затуханием сигнала характеризуются крупным некротическим ядром и наличием в составе жировых волокон.

Препараты омега-3-ПНЖК обладают способностью снижать уровень ТГ плазмы крови, кроме того, в последние годы установлено их влияние на морфологические характеристики атеросклеротических бляшек. Показано, что прием омега-3-ПНЖК сопровождается увеличением толщины фиброзной покрышки бляшки, а также снижением активности воспалительных процессов в бляшке, то есть положительно влияет на ключевые маркеры нестабильности бляшки [27].

В исследовании CHERRY (Randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins) изучено влияние этилового эфира ЭПК на качественный состав и объем

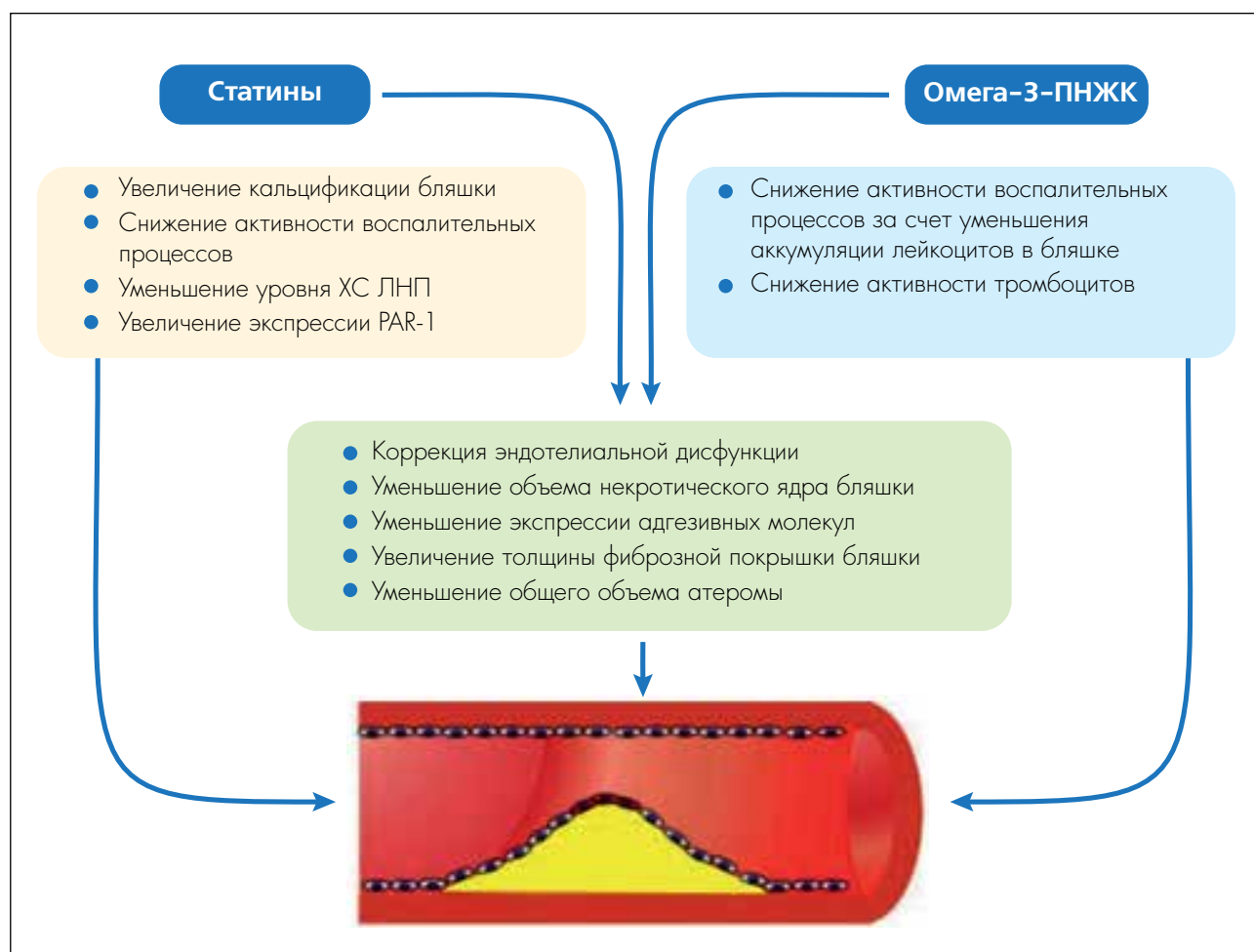
бляшек коронарных артерий при помощи ВСУЗИ. Все пациенты разделены на две группы: прием только питавастатина и прием питавастатина + ЭПК в дозе 1,8 г/сут. Период наблюдения составил 6–8 месяцев. По истечении периода наблюдения установлено достоверное снижение объема атеромы и содержания липидов в атероме в группе одновременного приема питавастатина и омега-3-ПНЖК по сравнению с приемом одного питавастатина. Отмечено быстрое накопление омега-3-ПНЖК в атеросклеротической бляшке, высокое содержание препарата в атероме сопровождается снижением уровня воспаления в тканях бляшки и увеличением ее стабильности [28].

В исследовании EVAPORATE (Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy) [29] проанализирован эффект добавления к терапии статинами ЭПК в дозе 4 г/сут у больных со стабильной ИБС и высоким уровнем ТГ. В качестве методики оценки использована КТ-КГ с определением объема и состава атеросклеротических бляшек, а первичной конечной точкой был определен объем бляшки с низким затуханием сигнала через 18 месяцев наблюдения. Комбинированная терапия статинами + ЭПК достоверно ассоциировалась со

снижением суммарного объема бляшек с низким затуханием рентгеновского излучения, то есть бляшек высокого риска. Кроме того, на фоне терапии омега-3-ПНЖК отмечено уменьшение общего количества атеросклеротических бляшек, общего числа некальцифицированных бляшек, а также жировых и фиброзно-жировых отложений в составе бляшек. Интересным представляется факт, что уровень ТГ достоверно не различался между группами омега-3-ПНЖК и плацебо. Данное обстоятельство может свидетельствовать о значимости вышеупомянутых плейотропных эффектов омега-3-ПНЖК – анти-тромботического, противовоспалительного и анти-оксидантного. Результаты исследования EVAPORATE хорошо согласуются с данными, полученными в проекте REDUCE-IT. Эффекты взаимодействия препаратов омега-3-ПНЖК и статинов на состояние атеросклеротической бляшки при их совместном назначении представлены на рисунке 2.

Таким образом, согласно данным наиболее поздних клинических и экспериментальных исследований, добавление к терапии статинами препаратов омега-3-ПНЖК приводит к стабилизации атеросклеротических бляшек. Следует отметить, что положительные свойства препаратов омега-3-ПНЖК реализуются при совместном назначении со

Рисунок 2. Эффекты взаимодействия статинов и препаратов омега-3-ПНЖК при их совместном назначении



статины, что указывает на важную роль омега-3-ПНЖК в снижении резидуального риска у больных стабильной ИБС на фоне приема статинов с достигнутым целевым значением ХС ЛНП и сохраняющейся гипертриглицеридемией.

Место омега-3-ПНЖК в клинических рекомендациях

В настоящее время согласно Российским и международным клиническим рекомендациям использование омега-3-ПНЖК можно рассматривать у следующих пациентов кардиологического профиля:

- гипертриглицеридемия в составе комбинированной терапии (Европейские рекомендации по профилактике ССЗ 2021 г. [30] и рекомендации РКО по нарушениям липидного обмена 2023 г. [19]).

Следует учитывать, что показания к применению препаратов согласно инструкции могут отличаться от показаний в клинических рекомендациях. Так, у единственного зарегистрированного в РФ лекарственного средства омега-3-ПНЖК – омакора показаниями к применению по инструкции являются следующие [31]).

- гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредриксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполлипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредриксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов

- вторичная профилактика после ИМ (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента.

Особое значение в реализации клинических эффектов омега-3-ПНЖК у пациентов с сосудистыми атеросклеротическими заболеваниями, в том

числе при стабильной ИБС, имеет потенциальное благоприятное действие препаратов на состояние обструктивных и необструктивных атеросклеротических бляшек.

Заключение

В целом за последние 4 десятилетия концепция ИБС эволюционирует от подхода, ориентированного на стеноз и ишемию, к системному взгляду на состояние, связи прогноза с механизмами дестабилизации бляшек высокого риска. Перспективы лечения ИБС – персонализированные фармакоинвазивные стратегии на основании выделения ведущих компонентов резидуального риска. Важной составляющей резидуального риска при заболеваниях, связанных с атеросклерозом, является гипертриглицеридемия.

Имеется ряд экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о целесообразности применения омега-3-ПНЖК для улучшения ближайшего и отдаленного прогноза при ИБС, особенно в условиях гипертриглицеридемии. Особое значение в реализации клинических эффектов омега-3-ПНЖК у пациентов с сосудистыми атеросклеротическими заболеваниями, в том числе при стабильной ИБС, имеет потенциальное благоприятное действие препаратов на состояние обструктивных и необструктивных атеросклеротических бляшек. Для реализации позитивного действия омега-3-ПНЖК важна применяемая доза и форма продукта (предпочтителен лекарственный препарат, имеющий доказательную базу).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosures

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation*. 2012;125(9):1147-1156. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047431.
2. Doenst T, Haverich A, Serruys P, Bonow RO, Kappetein P, Falk V, et al. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):964-976. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.053.
3. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The Risk Continuum of Atherosclerosis and its Implications for Defining CHD by Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2467-2478. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.069.
4. Pijls NH. Acute myocardial infarction and underlying stenosis severity. *Am J Cardiol*. 2009;(103):1204-1205. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.027.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(12):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa070829.
6. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-2515. doi: 10.1056/NEJMoa0805796.

7. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922.
8. Kedbi E, Berta B, Roleder T, Hermanides RS, Fabris E, Ijsselmuiden AJJ, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial. *Eur Heart J.* 2021;42(45):4671-4679. doi: 10.1093/eurheartj/ehab433.
9. Nerlekar N, Ha FJ, Cheshire C, Rashid H, Cameron JD, Wong DT, et al. Computed Tomographic Coronary Angiography-Derived Plaque Characteristics Predict Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(1):e006973. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006973.
10. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6(1):16-26. doi:10.1038/ncpcardio1397.
11. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2446-2453. doi:10.1093/eurheartj/ehv251.
12. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz CB, Fazio S. Increased Cardiovascular Risk in Hypertriglyceridemic Patients With Statin-Controlled LDL Cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):3019-3027. doi:10.1210/jc.2018-00470.
13. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(3):330-343. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.061.
14. Borün J, Packard CJ, Taskinen MR. The Roles of ApoC-III on the Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoproteins in Humans. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;28(11):474. doi: 10.3389/fendo.2020.00474.
15. Gervaise N, Garrigue MA, Lasfargues G, Lecomte P. Triglycerides, apoC3 and Lp B:C3 and cardiovascular risk in type II diabetes. *Diabetologia.* 2000;43:703-708. doi: 10.1007/s0012500 51366.
16. Packard CJ, Boren J, Taskinen M-R. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Front. Endocrinol.* 2020;11:252. doi: 10.3389/fendo.2020.00252.
17. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384(9943):626-635. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6.
18. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res.* 2016;118(4):547-563. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
19. 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., Сергуенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аниелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471).
20. Khan SU, Lone AN, Khan MS, Virani SS, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021; 8(38):100997. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100997.
21. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.
22. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R et al. GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1223-1230. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
23. Finzi AA, Latini R, Barlera S, Rossi MG, Ruggeri A, Mezzani A, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillators: A substudy of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial. *Am Heart J.* 2011;161(2):338-343. doi: 10.1016/j.ahj.2010.10.032.
24. Dimitrow PP, Jawien M. Pleiotropic, cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Mini Rev Med Chem.* 2009;9(9):1030-1039. doi: 10.2174/138955709788922638.
25. Cho I, Al'Aref SJ, Berger A, Y Hartaigh B, Gransar H, Valenti V, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study. *Eur Heart J.* 2018;39(11):934-941. doi: 10.1093/eurheartj/ehx774.
26. Nerlekar N, Ha FJ, Cheshire C, Rashid H, Cameron JD, Wong DT, et al. Computed Tomographic Coronary Angiography-Derived Plaque Characteristics Predict Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(1):e006973. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006973.
27. Nelson JR, Wani O, May HT, Budoff M. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. *Vascul Pharmacol.* 2017;91:1-9. doi: 10.1016/j.vph.2017.02.004.
28. Watanabe T, Ando K, Daidoji H, Otaki Y, Sugawara S, Matsui M, et al.; CHERRY study investigators. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *J Cardiol.* 2017;70(6):537-544. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.07.007.
29. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Mublestein JB, Le VT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J.* 2020;41(40):3925-3932. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa652.
30. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
31. State Register of Medicines. Registration certificate of the drug Omacor. Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9f089875-e660-4bbf-ae28-d03332634a18. In Russian. (Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение препарата Омакор. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9f089875-e660-4bbf-ae28-d03332634a18).



Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0003

© М.В. Ежов¹, У.В. Чубыкина¹, В.А. Дмитриев²

¹ ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России г. Москва

² ООО «Новартис фарма» г. Москва

Абстракт

Цель исследования. Оценить частоту достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Мы провели неинтервенционное ретроспективное исследование для оценки качества медицинской помощи пациентам с АССЗ и гиперлипидемией в рутинной клинической практике. Запланированный размер выборки для анализа – данные 12 918 пациентов, ограничен административно. Анализ произведен на основании кодировки заболеваний по международной классификации болезней (МКБ).

Результаты. Проанализированы медицинские истории болезни и в исследование включены 12 918 пациентов с АССЗ, из них 48,7% – мужчины. Средний возраст больных составил $62,1 \pm 13,0$ лет. Уровень ХС ЛНП был определен у 52,2% ($n = 6747$). Обращает на себя внимание низкая частота определения концентрации ХС ЛНП у больных ишемической болезнью сердца (53%), заболеваниями периферических артерий (45,9%) и цереброваскулярными заболеваниями (37,6%). Уровень ХС ЛНП $>3,0$ ммоль/л выявлен у 53,0% пациентов с заболеваниями периферических артерий и у 44,5% пациентов с ишемической болезнью сердца. Половина пациентов с АССЗ не принимала ни один липидснижающий препарат. Комбинированная гиполипидемическая терапия статинами и эзетимибом использовалась у 0,07% больных, не выявлено случаев назначения препаратов из группы ингибиторов PCSK9. Лишь 12,5% пациентов с АССЗ достигли уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л.

Выводы. Продемонстрировано крайне редкое использование комбинированной гиполипидемической терапии в период с 2015 по 2021 годы и связанное с этим недостижение целевых значений ХС ЛНП.

Ключевые слова: атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, гиперлипидемия, ХС ЛНП, гиполипидемическая терапия, реальная клиническая практика.

Для цитирования: Ежов Марат Владиславович – ORCID 0000-0002-1518-6552; Чубыкина Ульяна Валериевна – ORCID 0000-0003-2760-2792; Дмитриев Виктор Александрович – ORCID 0009-0009-8569-3603. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):27–34. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0003

Difficulties in achieving target levels of low density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases in real clinical practice

M.V. Ezhov¹, U.V. Chubykina¹, V.A. Dmitriev²

¹ Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Cardiology n.a. academician E.I. Chazov» of Ministry of Health of Russian Federation, Russia, Moscow

² LLC «Novartis Pharma», Russia, Moscow

Abstract

Aim. To evaluate the frequency of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) target level achievement in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) in real clinical practice.

Methods. A non-interventional retrospective study to assess the quality of care for patients with ASCVD and hyperlipidemia in routine clinical practice. Data collection performed in the absence of intervention. The study was reviewed and approved by the ethics committee (protocol №10 of Interuniversity Ethical Commission meeting dated November 25, 2021). The planned sample size for analysis is 12918 patients and is administratively limited. The analysis was performed based on the diseases coding according to the International Classification of Diseases (ICD).

Results. The study included 12918 patients with ASCVD, 48.7% were men. The mean age of the patients was 62.1±13.0 years. The LDL-C level in real clinical practice was determined in 52.2% (n = 6747) of the analyzed medical histories. Attention is drawn to the low frequency of determining the LDL-C concentration in patients with ischemic heart disease (53%), and peripheral arterial disease (45.9%), and cerebrovascular disease (37.6%). LDL-C level >3.0 mmol/l was detected in 53.0% cases with peripheral arterial disease, 44.5% with ischemic heart disease and 77.7% with hyperlipidemia. Half of patients with ASCVD were not taking any lipid-lowering therapy. Combined lipid-lowering therapy with statins and ezetimibe was used in 0.07% of patients. There were no cases of prescribing PCSK9 inhibitors. Only 12.5% of atherosclerotic CVD patients achieved LDL-C level of less than 1.8 mmol/l.

Conclusion. The extremely rare use of combination lipid-lowering therapy in the period from 2015 to 2021 and the associated failure to achieve target values of LDL cholesterol have been demonstrated.

Keywords: atherosclerotic cardiovascular diseases, hyperlipidemia, LDL-C, lipid-lowering therapy, real clinical practice.

For citation: : Marat Vladislavovich Ezhov – ORCID 0000-0002-1518-6552; Chubykina Ulyana Valerievna – ORCID 0000-0003-2760-2792; Dmitriev Viktor Alexandrovich – ORCID 0009-0009-8569-3603. Difficulties in achieving target levels of low density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases in real clinical practice. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;4(53):27–34. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0003.

Поступила/Received: 31.08.2023

Рецензия получена/Review received: 28.10.2023

Принята в печать/Accepted: 30.10.2023

Введение

В настоящее время в мире сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) страдают 523 миллиона человек [1]. Особое внимание на себя обращают ежегодные показатели смертности от ССЗ, достигающие 18 миллионов человек, при этом 15,3 миллиона (85%) погибают вследствие ССЗ атеросклеротического генеза (АССЗ) [1].

Проблема профилактики и лечения ССЗ остается чрезвычайно важной и для российского здравоохранения. Несмотря на значительные успехи отечественной медицины, уровень смертности от болезней системы кровообращения остается крайне высоким, достигнув в 2020 году 640,8 случая, в том числе от ишемической болезни сердца 347,3 случая и от инфаркта миокарда 39,7 случая на 100 тысяч населения [2].

Нарушения липидного обмена являются важнейшим фактором риска развития АССЗ. Многочисленные эпидемиологические исследования убедительно доказали причинно-следственную связь между уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и риском развития и прогрессирования АССЗ, в первую очередь

инфаркта миокарда и ишемического инсульта [3]. Профилактика факторов риска, в особенности гиперлипидемии, в большинстве стран является приоритетным направлением национальных систем здравоохранения [4].

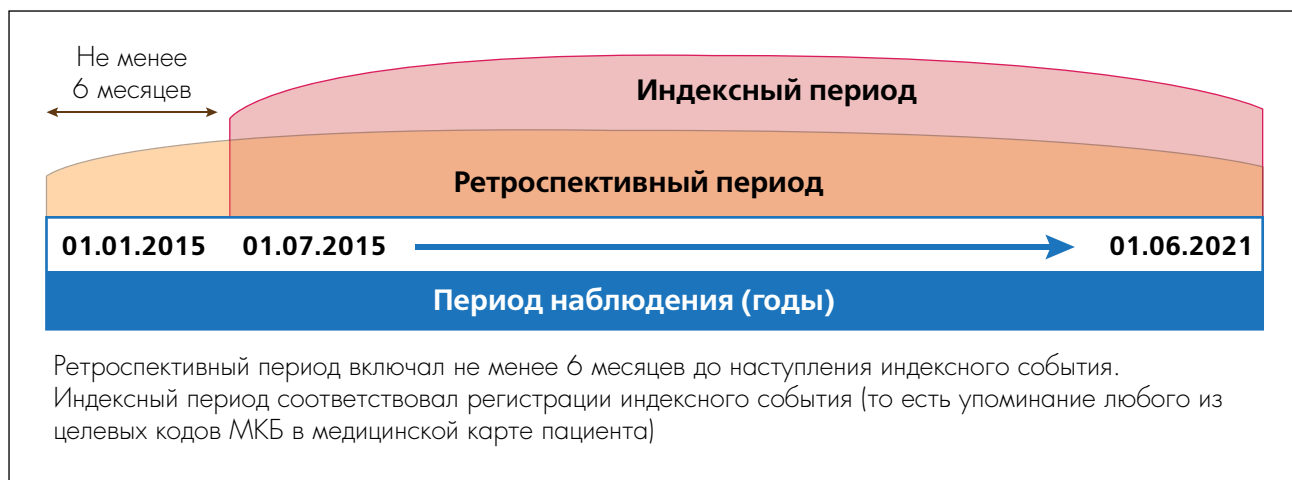
В 2022 году Всемирной организацией здравоохранения была опубликована дорожная карта по холестерину, в которой особое внимание экспертов обращено на необходимость достижения целевых уровней ХС ЛНП [1]. Но, несмотря на все достижения современной медицины, это условие во многих странах не соблюдается [1].

Целью данного исследования являлась оценка частоты достижения целевых уровней ХС ЛНП у пациентов с АССЗ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Мы провели неинтервенционное ретроспективное исследование для оценки качества оказания медицинской помощи пациентам с АССЗ и гиперлипидемией в рутинной клинической практике. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Дизайн исследования



В рамках исследования выполнен сбор данных при отсутствии вмешательства (интервенции). Исследование рассмотрено и одобрено этическим комитетом (протокол №10 заседания Межвузовского комитета по этике от 25.11.2021 г.). Источники данных (интегрированные электронные медицинские карты пациентов) и клинические центры были выбраны контрактной исследовательской организацией по результатам оценки объема и полноты доступных данных. В исследование были включены пять «Клинических больниц РЖД-Медицина» из Санкт-Петербурга, Новосибирска, Москвы, Воронежа.

В базе данных интегрированных медицинских карт пациентов выполнен автоматизированный

скрининг больных, у которых за анализируемый период произошло индексное событие и которые соответствовали критериям отбора. У всех включенных в исследование пациентов собраны соответствующие обезличенные результаты комплексного клиничко-анамнестического и лабораторно-инструментального обследования. Запланированный размер выборки для анализа – данные 12 918 пациентов. Из числа всех соответствующих критериям отбора данных пациентов в базе в анализируемом периоде для анализа были отобраны медицинские карты 12 918 больных с наиболее ранней датой индексного события (с наибольшим теоретически возможным сроком наблюдения после индексного события).

Для включения в анализ данные пациента должны были соответствовать следующим критериям отбора (критерии включения):

- 1) мужчины и женщины старше 18 лет,
- 2) хотя бы одно посещение (стационарное или амбулаторное) по поводу любого из следующих состояний (индексный диагноз/код по МКБ-10) в течение анализируемого периода (2015-2021 гг.):
 - а) Ишемическая болезнь сердца:
I20.0
I21.0-I21.4, I21.9
I22.0, I22.1, I22.8, I22.9
I25.0-I25.6, I25.8, I25.9
 - б) Цереброваскулярные заболевания:
I63.0-I63.5, I63.8, I63.9
G45.9
 - в) Заболевание периферических артерий:
I70.0, I70.2, I70.8
 - г) Гиперлипидемия:
E78.0, E78.2
 - д) Сахарный диабет 2 типа:
E11.0-E11.9
- 3) Продолжительность индексного периода (интервал между первым индексным событием и датой окончания анализируемого периода (1 июня 2021 г.)) составил не менее 6 месяцев.

Для определения индексного события выполнялась оценка МКБ кодов, перечисленных в критериях отбора. Соответствующие критериям отбора пациенты относились к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Уровень ХС ЛНП рассчитывался по формуле Фридвальда ($\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛВП} + \text{ТГ}/2,2)$).

Описательная статистика для количественных переменных включала среднее значение, стандартное отклонение (СО), а также количество достоверных наблюдений (n). Качественные параметры представлены в виде частот и пропорций. Доверительные интервалы (ДИ) 95% вокруг точечной оценки представлены, где это применимо.

Результаты

В исследование включены 12 918 пациентов (51,3% женщин, средний возраст $62,1 \pm 13,0$ лет, медиана – 62 [54;71] года), 4,8% пациентов были в возрасте ≤ 39 лет, 11,1% – 40–49 лет, 25,7% – 50–59 лет, 29,6% – 60–69 лет, 20,1% – 70–79 лет и 8,7% старше 80 лет. В таблице 1 представлены клинко-демографические характеристики больных.

Таблица 1. Клинко-демографические характеристики пациентов

Параметр	Статистика	ЗПА n = 1511	ИБС n = 4103	ГЛП n = 1612	СД2 n = 5315	ЦВЗ n = 377	Все пациенты n = 12918
Возраст (годы)	Среднее $\pm$ СО	62,7 $\pm$ 12,24	66,4 $\pm$ 11,98	49,4 $\pm$ 13,36	62,2 $\pm$ 11,46	65,9 $\pm$ 12,50	62,1 $\pm$ 13,05
	Медиана [мин; макс]	63 [26;94]	66 [29;101]	50 [18;87]	62 [21;98]	66 [22;93]	62 [18;101]
Категория возраста	≤ 39 лет, n (%)	30 (2,0)	57 (1,4)	369 (22,9)	158 (3,0)	10 (2,7)	624 (4,8)
	40–49 лет, n (%)	195 (12,9)	279 (6,8)	410 (25,4)	523 (9,8)	26 (6,9)	1433 (11,1)
	50–59 лет, n (%)	422 (27,9)	888 (21,6)	487 (30,2)	1449 (27,3)	74 (19,6)	3320 (25,7)
	60–69 лет, n (%)	394 (26,1)	1238 (30,2)	238 (14,8)	1828 (34,4)	124 (32,9)	3822 (29,6)
	70–79 лет, n (%)	342 (22,6)	1051 (25,6)	85 (5,3)	1036 (19,5)	87 (23,1)	2601 (20,1)
	≥ 80 лет, n (%)	128 (8,5)	590 (14,4)	23 (1,4)	321 (6,0)	56 (14,9)	1118 (8,7)
Пол	Женщины, n (%)	455 (30,1)	1750 (42,7)	746 (46,3)	3475 (65,4)	200 (53,1)	6626 (51,3)
	Мужчины, n (%)	1056 (69,9)	2353 (57,3)	866 (53,7)	1840 (34,6)	177 (46,9)	6292 (48,7)

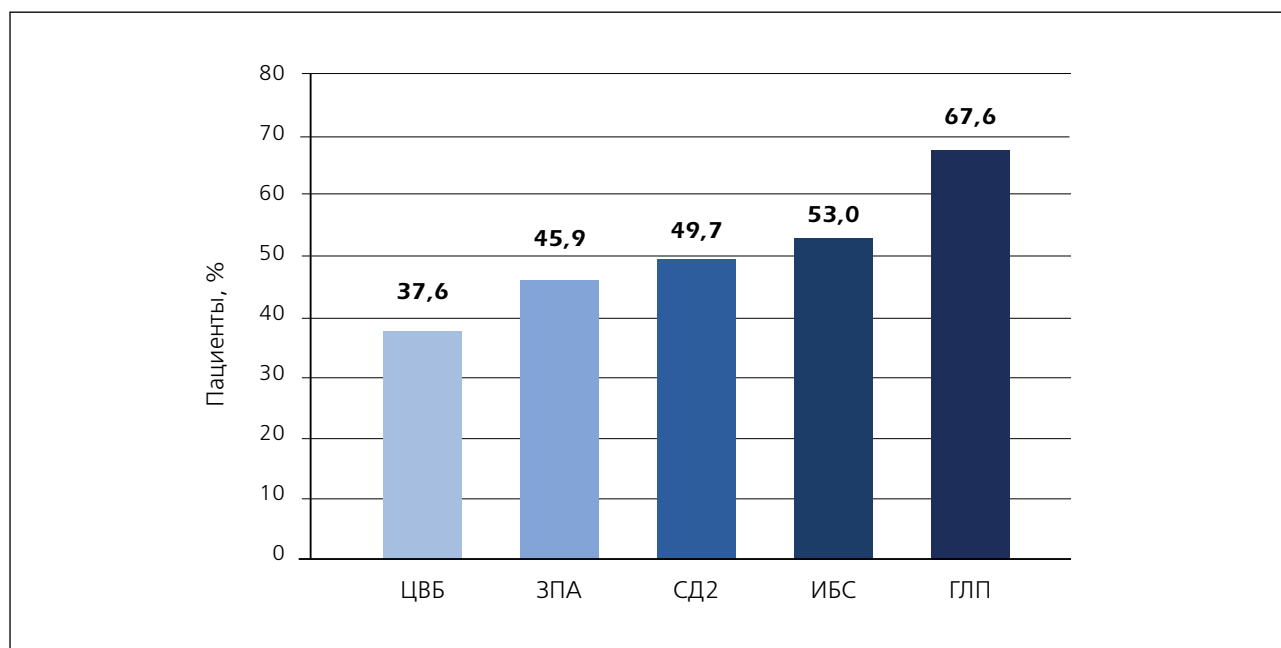
Примечания: ЗПА – заболевание периферических артерий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГЛП – гиперлипидемия, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ЦВЗ – цереброваскулярное заболевание, СО – стандартное отклонение.

При анализе данных о частоте оценки параметров липидного профиля выявлено, что уровень ХС ЛНП определен в 52,2% ($n = 6747$) проанализированных историй болезней. Особое внимание обращает на себя низкая частота определения концентрации ХС ЛНП у пациентов с ишемической болезнью сердца (53%),

заболеваниями периферических артерий (45,9%) и цереброваскулярными заболеваниями (37,6%) (рис. 2).

Анализ уровня ХС ЛНП у больных атеросклеротическими ССЗ продемонстрировал, что в подавляющем большинстве случаев пациенты не достигают целевых значений (табл. 2).

Рисунок 2. Частота определения уровня ХС ЛНП у больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике



Примечания: ЗПА – заболевание периферических артерий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГЛП – гиперлипидемия, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ЦВЗ – цереброваскулярное заболевание.

Таблица 2. Уровень ХС ЛНП на момент индексного события

Категория ХС ЛНП (ммоль/л)	ЗПА n = 694	ИБС n = 2175	ГЛП n = 1090	СД2 n = 2646	ЦВЗ n = 142	Все пациенты n = 6747
≤1,4, n (%)	37 (5,3)	127 (5,8)	14 (1,3)	142 (5,4)	10 (7,0)	330 (4,9)
1,4–1,8, n (%)	42 (6,1)	231 (10,6)	24 (2,2)	195 (7,4)	19 (13,4)	511 (7,6)
1,8–2,6, n (%)	164 (23,6)	564 (25,9)	116 (10,6)	575 (21,7)	44 (31,0)	1463 (21,7)
2,6–3,0, n (%)	83 (12,0)	286 (13,1)	89 (8,2)	343 (13,0)	17 (12,0)	818 (12,1)
≥3,0, n (%)	368 (53,0)	967 (44,5)	847 (77,7)	1391 (52,6)	52 (36,6)	3625 (53,7)

Примечания: ЗПА – заболевание периферических артерий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГЛП – гиперлипидемия, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ЦВЗ – цереброваскулярное заболевание.

Более того, у 53,0% больных с заболеваниями периферических артерий, у 44,5% с ишемической болезнью сердца и у 77,7% с гиперлипидемией концентрация ХС ЛНП превышала 3,0 ммоль/л.

Низкая частота достижения целевых значений ХС ЛНП обусловлена невысокой частотой назначения гиполипидемических препаратов (табл. 3). Половина больных АССЗ не принимала ни один из липидснижающих агентов. Среди

пациентов, получающих терапию, частота назначения комбинации статина и эзетимиба составляет 0,07%, назначения препаратов из класса ингибиторов PCSK9 не зарегистрировано.

Обсуждение

В настоящее время в международных и национальных рекомендациях по диагностике и лечению

Таблица 3. Гиполипидемическая терапия на момент индексного события

Вид терапии	ЗПА n = 1511	ИБС n = 4103	ГЛП n = 1612	СД2 n = 5315	ЦВЗ n = 377	Все пациенты n = 12918
Монотерапия статинами, n (%)	674 (44,6)	2337 (57,0)	536 (33,3)	2620 (49,3)	238 (63,1)	6405 (49,6)
Монотерапия эзетимибом, n (%)	0	1 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0	2 (0,02)
Статины + эзетимиб, n (%)	1 (0,1)	1 (0,0)	4 (0,2)	3 (0,1)	0	9 (0,07)
Монотерапия иPCSK9, n (%)	0	0	0	0	0	0
Статины + иPCSK9, n (%)	0	0	0	0	0	0
Эзетимиб + иPCSK9, n (%)	0	0	0	0	0	0
Статины + эзетимиб + иPCSK9, n (%)	0	0	0	0	0	0
Без терапии, n (%)	836 (55,3)	1764 (43,0)	1071 (66,4)	2692 (50,6)	139 (36,9)	6502 (50,3)

Примечания: ЗПА – заболевание периферических артерий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГЛП – гиперлипидемия, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ЦВЗ – цереброваскулярное заболевание, иPCSK9 – ингибиторы пропротеинового конвертазы субтилизин-кексин 9 типа.

нарушений липидного обмена первостепенное внимание уделяют достижению и удержанию целевых уровней ХС ЛНП в зависимости от категории ССР [5–7]. Коррекция уровня ХС ЛНП является первичной целью лечения и профилактики атеросклероза [5, 6]. В 2020 году изменились пороговые уровни ХС ЛНП, и если ранее для пациентов категории очень высокого риска целевой уровень составлял 1,8 ммоль/л, то теперь это значение снизилось до 1,4 ммоль/л [6].

Общеввропейское поперечное обсервационное исследование DA VINCI показало, что в странах центральной Европы лишь 24% больных достигают целевых уровней ХС ЛНП в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов 2019 года по нарушению липидного обмена [8]. В проведенном нами исследовании лишь 12,5% пациентов с АССЗ достигли уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л и около 5% пациентов – менее 1,4 ммоль/л.

В исследование SANTORINI, включившем 9602 пациентов из 14 стран Евросоюза, среди больных с очень высоким ССР 53% находились на монотерапии липидснижающими препаратами, 26% – на комбинированной терапии и 21% не получали лечения [9]. В проведенном нами исследовании 50% пациентов получали монотерапию статинами, другая половина не принимала гиполипидемические препараты.

В национальных рекомендациях по диагностике и лечению больных с нарушениями липидного обмена описан алгоритм по стратификации ССР и последовательность назначения гиполипидемической терапии [5]. Для пациентов очень высокого или экстремального сердечно-сосудистого риска сформирован новый подход, основанный на ранней единовременной инициации комбинированной липидснижающей терапии [5]. Как показало наше исследование, не все терапевты и кардиологи прибегают к назначению терапии статинами в максимально переносимой дозе больным с очень высоким ССР, что в последующем не оказывает существенного влияния на прогноз пациентов и не снижает риск развития сердечно-сосудистых катастроф. При этом известно, что снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л сопровождается снижением риска смерти от ССЗ и нефатального инфаркта миокарда на 20–25% [7]. В годы, когда проводилось исследование, врачи были ограничены в применении нестатиновых препаратов для более выраженного снижения ХС ЛНП. Однако и в настоящее время, когда имеется большой выбор дженериков эзетимиба, в том числе по программам льготного обеспечения, врачи нечасто используют стратегию высокоинтенсивной липидснижающей (комбинированной) терапии.



Становится очевидным, что для улучшения контроля показателей липидного профиля необходим комплекс мер в виде организации системы липидных центров в каждом субъекте РФ с полноценным встраиванием их в региональную систему здравоохранения [10–12]; разработки и внедрения в первичном звене здравоохранения более агрессивных протоколов ведения для пациентов с экстремальным и очень высоким ССР, предполагающих раннее назначение современных гиполипидемических препаратов с инновационным механизмом действия; проведения образовательных мероприятий для терапевтов/кардиологов и пациентов с внедрением инструментов по оценке организации и качества медицинской помощи больным с дислипидемиями; адекватного обеспечения доступа новых классов гиполипидемических препаратов в первичном звене здравоохранения.

К ограничениям нашего исследования относится его ретроспективный характер: анализировалась медицинская документация пациентов в период с 2015 по 2021 год, т.е. до и после внедрения актуальных рекомендаций по дислипидемии. Учитывая построение базы данных, у нас не было возможности разделить пациентов по годам, когда изменили подходы к гиполипидемической терапии в соответствии с действующими на тот момент клиническими рекомендациями. Тем не менее мы учитывали, что ингибиторы PCSK9 вошли в клиническую практику, однако не использовались врачами вплоть до 2021 года. Крайне редкое применение эзетимиба связано с применением в тот

период времени только оригинального препарата и отсутствие его в списках льготного обеспечения.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали крайне редкое использование комбинированной гиполипидемической терапии в период с 2015 по 2021 годы и связанное с этим недостижение целевых значений ХС ЛНП.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Научная работа выполнена при поддержке компании «Новартис».

Financing

Scientific work was carried out with the support of Novartis.

Список литературы / References

1. 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/gh.1154.
2. Ageeva LI, Aleksandrova GA, Golubev NA, Kirillova GN, Ogryzko EV, Oskov YuI, et al. Healthcare in Russia. Rosstat. 2021:171. In Russian. (Агеева Л.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Кириллова Г.Н., Огрызко Е.В., Оськов Ю.И. и др. Здравоохранение в России. Росстат. 2021:171).
3. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Prev Med*. 1986;15(3):254-273. doi: 10.1016/0091-7435(86)90045-9.
4. Vaduganathan M, Mensab GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2361-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005.
5. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakbonova TV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision, 2020. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42. In Russian. (Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонova Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр, 2020. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42.) doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0001.
6. 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.

7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
8. Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, Banach M, Jy wiak JJ, Kiss RG, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis*. 2021;334:66-75. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.035.
9. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, et al.; SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;29:100624. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100624.
10. Ezbov MV, Barbarash OL, Voevoda MI, Gurevich VS, Vezikova NN, Sadykova DI, et al. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation – new opportunities. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4489. In Russian. (Ежов М.В., Барбараш О.Л., Воевода М.И., Гуревич В.С., Везикова Н.Н., Садыкова Д.И., и др. Организация работы липидных центров в Российской Федерации – новые возможности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4489. doi:10.15829/1560-4071-2021-4489.
11. Boytsov S, Katapano A, Barbarash O, Yezhov M, Meshkov A, Voevoda M, et al. Actual issues of lipid centers' operation in Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2759. In Russian. (Бойцов С.А., Кампанано А., Барбараш О.Л., Ежов М.В., Мешков А.Н., Воевода М.И. и др. Актуальные вопросы работы липидных центров на территории Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2759. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2759>
12. Chubykina UV, Ezbov MV, Rozhkova TA, Tamaeva BM, Sokolov AA, Ershova AI, et al. A five-year follow-up period in homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the RENAISSANCE registry. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2023;1(50):5-18. In Russian. (Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А., Тамаева Б.М., Соколов А.А., Еришова А.И., и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;1(50):5-18). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001.



Предикторы развития кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0004

© М.С. Литвинова^{1,2}, Л.А. Хаишева¹, С.В. Шлык¹, И.А. Абоян²

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

² МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье» города Ростова-на-Дону», г. Ростов-на-Дону

Абстракт

Цель исследования: изучить взаимосвязь кальцификации грудной аорты у лиц с резистентной АГ с уровнем матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9), функцией эндотелия и ремоделированием миокарда.

Материалы и методы. Включены 92 пациента с резистентной АГ. Выполнены суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиография, оценка функционального состояния эндотелия, кальциевый индекс (КИ) грудного отдела аорты с помощью МСКТ. Определяли содержание в сыворотке крови глюкозы, мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка, креатинина с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ, липидный спектр и уровень ММП-9.

Результаты. По результатам СМАД больные разделены на группы: 1-я – с контролируемой ($n = 44$) и 2-я – с неконтролируемой ($n = 48$) резистентной АГ. Группы были сопоставимы по всем изученным лабораторным параметрам, в том числе по уровню матриксной металлопротеиназы-9. Во 2-й группе выявлены более высокие значения КИ ($1367,0 [834,0; 1895,0]$ ед. Агатстона против $899,0 [678,0; 1265,0]$ в 1-й группе), нарушение функции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией. Гипертрофия миокарда левого желудочка обнаружена у 100% участников. Во 2-й группе большими оказались толщина межжелудочковой перегородки (в 1-й группе – $1,2 [1,1; 1,3]$ см, во 2-й – $1,3 [1,2; 1,4]$, $p = 0,0043$) и значения относительной толщины стенок левого желудочка ($0,45 [0,43; 0,50]$ в 1-й группе и $0,50 [0,48; 0,53]$ во 2-й, $p < 0,0001$). По результатам множественного линейного регрессионного анализа предикторами кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной АГ были уровень СРБ, ММП-9, ИММЛЖ и значения индекса резистентности плечевой артерии после декомпрессии.

Заключение: у лиц с неконтролируемой резистентной АГ выявлено более выраженное повреждение сосудистой стенки. ММП-9 может стать недостающим звеном в цепи ремоделирования сосудов, которое, в свою очередь, приводит к развитию осложнений АГ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, кальцификация грудной аорты, фактор роста фибробластов.

Для цитирования: Литвинова Марина Сергеевна – ORCID 0000-0003-2904-0914, Хаишева Лариса Анатольевна – ORCID 0000-0002-2419-4319, Шлык Сергей Владимирович – ORCID 0000-0003-3070-8424, Абоян Игорь Артемович – ORCID 0000-0002-2798-368X. Предикторы развития кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):35–45. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0004

Predictors of thoracic aortic calcification in patients with resistant arterial hypertension

M.S. Litvinova^{1,2}, L.A. Khaisheva¹, S.V. Shlyk¹, I.A. Aboian²

¹ Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation;

² State Budgetary Institution of the Rostov Region Clinical Diagnostic Center «Zdorovie», Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract

Objective: to study the relationship of thoracic aortic calcification in patients with resistant hypertension with the level of matrix metalloproteinase 9 (MMP9), endothelial function and myocardial remodeling.

Materials and methods: 92 patients with resistant hypertension were included. Daily blood pressure monitoring (DBPM), echocardiography, evaluation of the functional state of the endothelium, calcium index (CI) of the thoracic aorta using MSCT were performed. The serum levels of glucose, uric acid (URAC), C-reactive protein, creatinine were determined with the calculation of GFR according to the formula CKD-EPI, lipid spectrum and the level of MMP9.

Results. According to the results of DBPM, the patients were divided into 2 groups, the 1st - controlled (n=44) and the 2nd – uncontrolled (n=48) resistant hypertension. The groups were comparable in all studied laboratory parameters, including the level of matrix metalloproteinase 9. In the 2nd group, higher values of CI were revealed (1367.0 [834.0;1895.0] units of Agatston vs. 899.0 [678.0; 1265.0] in group 1), endothelial dysfunction in a test with reactive hyperemia. Hypertrophy of the left ventricular myocardium was found in 100% of the participants. In group 2, the thickness of the interventricular septum was large (in group 1, 1.2 [1.1;1.3] cm, in group 2, 1.3 [1.2;1.4], p=0.0043) and the values of the relative thickness of the walls of the left ventricle (0.45 [0.43;0.50] in group 1 and 0.50 [0.48;0.53] in the 2nd, p<0.0001). According to the results of multiple linear regression analysis, predictors of thoracic aortic calcification in patients with resistant hypertension were the level of CRP, MMP9, LVMI and the values of the brachial artery resistance index after decompression.

Conclusion: in individuals with uncontrolled resistant hypertension, more pronounced damage to the vascular wall was revealed. MMP9 may become the missing link in the vascular remodeling chain, which, in turn, leads to the development of hypertension complications.

Keywords: resistant arterial hypertension, endothelial dysfunction, calcification of the thoracic aorta, fibroblast growth factor.

For citation: Litvinova Marina Sergeevna – ORCID 0000-0003-2904-0914; Khaisheva Larisa Anatolyevna – ORCID 0000-0002-2419-4319; Shlyk Sergey Vladimirovich – ORCID 0000-0003-3070-8424; Aboyan Igor Artemovich – ORCID 0000-0002-2798-368X. Predictors of thoracic aortic calcification in patients with resistant arterial hypertension. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;4(53):35–45. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0004

Received/Поступила: 29.05.2025

Review received/Рецензия получена: 22.06.2023

Accepted/Принята в печать: 18.10.2023

Введение

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) является наиболее тяжелым фенотипом АГ и даже

при условии достижения целевого уровня артериального давления (АД) характеризуется увеличением риска сердечно-сосудистых событий в 2 раза в сравнении с лицами с контролируемой АГ [1].

Данный факт может быть обусловлен тем, что тяжелое течение АГ провоцирует более выраженные изменения сосудистого русла на всех уровнях.

Кальцификация сосудистой стенки является маркером тяжести повреждения сосудов при АГ [2]. При этом патологический процесс может затрагивать разные слои сосудистой стенки. Так, выделяют кальцификацию интимы, которая рассматривается как один из этапов атеросклероза и является независимым прогностическим фактором формирования ишемической болезни сердца, а также кальцификацию меди (склероз Менкеберга), которая приводит к артериосклерозу, повышению жесткости сосудистой стенки, увеличению пульсового давления и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [3]. Кальцификация коронарных артерий затрагивает преимущественно внутренний слой сосудистой стенки, тогда как в аорте кальцинаты обнаруживаются преимущественно в медиальном слое [4]. Наиболее часто кальцификация аорты обнаруживается при АГ [5]. Причем выраженность ее значительно больше в грудном отделе, что объясняется более высокими значениями скорости кровотока, внутрисосудистого давления и напряжения сдвига. Кроме того, гладкомышечные клетки (ГМК) сосудистой стенки, трансформирующиеся под воздействием стимулов кальцификации в клетки с повышенной остеогенной активностью и играющие ключевую роль в отложении депозитов кальция в сосудах, в грудной и брюшной аорте имеют разное эмбриогенетическое происхождение, что может объяснять отличия возможностей их фенотипической трансформации ГМК [6].

Согласно современным представлениям кальциноз грудного отдела аорты развивается вследствие недостаточного контроля АД, дисфункции эндотелия (ЭД) и воспаления [7]. Также продолжается поиск молекулярных регуляторов кальцификации. Недавние исследования показали, что повышение протеолитической активности матриксной металлопротеиназы 9-го типа (ММП-9) у пациентов с АГ приводит к усиленной деградации эластина в сосудистой стенке. Накапливающиеся пептиды, производные эластина, признаны одним из стимуляторов кальцификации [8]. Мы предположили, что у лиц с резистентной АГ кроме плохого контроля АД на развитие кальцификации сосудов могут влиять и другие факторы, например, ММП-9.

Цель исследования – изучить взаимосвязь кальцификации грудной аорты у лиц с резистентной АГ с повышенным уровнем матриксной металлопротеиназы-9, функцией эндотелия и ремоделированием миокарда.

Материалы и методы

Настоящее открытое одномоментное сравнительное исследование выполнено на базе Ростовского государственного медицинского университета и МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону в период

с 2017 по 2021 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в постменопаузе, диагноз «резистентная артериальная гипертензия» установлен согласно рекомендациям РКО 2020 г. [9], подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: пациенты моложе 18 и старше 70 лет, симптоматические формы АГ, острые и хронические формы ИБС, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность III-IV стадии, острые нарушения мозгового кровообращения в течение 6 мес. до момента начала проведения исследования, сахарный диабет, выраженные нарушения функции печени и почек (СКФ по формуле CKD-EPI менее 60 мл/мин/1,73 м²), прием терапии, способной повлиять на уровень АД (симпатомиметики, нестероидные противовоспалительные средства и т.д.).

Клиническое обследование проводилось по общепринятой схеме и включало сбор жалоб, анамнеза, физикальные методы. Лабораторно определяли содержание в сыворотке крови глюкозы, мочевого кислоты (МК), С-реактивного белка, креатинина с расчетом СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), фосфора, кальция свободного и ионизированного, липидный спектр. Уровень ММП-9 исследовали с помощью набора Bender Medsystems BMS2016-2. Диапазон измерения – 0,05–15,0 нг/мл, чувствительность – 0,05 нг/мл.

Всем пациентам выполнено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью системы Schiller BR-102 plus (Швеция) по общепринятой стандартной методике [10]. Эхокардиография (аппарат Toshiba-500, Япония) проводилась в 3 основных режимах с расчетом массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле Американского эхокардиографического общества, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) как отношения ММЛЖ к площади поверхности тела и относительной толщины стенок ЛЖ как отношения суммы толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ к конечнодиастолическому размеру ЛЖ. ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ > 115 г/м² у мужчин и > 95 г/м² у женщин [11].

Функциональное состояние эндотелия изучали методом ультразвуковой доплерографии плечевой артерии (ПА) по параметру эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией (Celermajer D.S., 1992). Исследование всем участникам выполнено одним специалистом стандартным методом с определением диаметра плечевой артерии (ПА), основных количественных линейных параметров кровотока и расчетом индексов сосудистого сопротивления исходно и через 90 секунд после декомпрессии с последующим расчетом отношения полученных результатов [12].

Кальциевый индекс (КИ) грудного отдела аорты изучали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) (64-срезовый компьютерный томограф, Siemens, Германия), включая нативное исследование с толщиной среза 1 мм и сканирование после введения контраста «Омни-пак-350» с толщиной среза 0,5 мм. Сканировалась аорта от корня (выше отхождения коронарных артерий) до диафрагмы. КИ рассчитывался по Агатстону как произведение фактора плотности на площадь кальцинированного поражения. Порог обнаружения сосудистого кальция – 130 единиц Хаунсфилда [13].

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica, v.12,0 (StatSoft, США). Характер распределения параметров изучен с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные признаки представлены в виде медианы интерквартильного интервала [Me (25%; 75%)], качественные – в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для подтверждения статистической значимости при сравнении 2 независимых групп применяли U-критерий Манна-Уитни. Оценка связи между рассматриваемыми признаками выполнена с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для прогнозирования событий использовали множественный линейный регрессионный анализ. Строили несколько вариантов регрессий с различным набором потенциальных факторов риска (предикторов) на входе методом пошагового включения или исключения. Оценка качества модели проводили на основе коэффициента детерминации (R^2), определяющего ее информационную значимость; значения F-критерия и уровня значимости модели, определяющих статистическую значимость модели. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты были разделены на 2 группы на основании среднесуточных значений систолического и диастолического АД по результатам СМАД: 1-я – контролируемой ($n = 44$) и 2-я – неконтролируемой ($n = 48$) резистентной АГ.

Основные клинко-антропометрические параметры участников обеих групп были сопоставимы. Так, возраст пациентов составил 61,0 [56,0;66,0] год в 1-й группе и 62,0 [58,0;67,0] года во 2-й ($p = 0,229$). 29,5% пациентов 1-й группы и 31,3% во 2-й были мужчины ($p = 0,172$). ИМТ был повышен в обеих группах: 31,8 [30,0; 35,8] кг/м² в 1-й и 29,9 [27,2; 34,3] во 2-й ($p = 0,197$). Сопоставимым оказалось среднее количество принимаемых антигипертензивных препаратов: 4,4 [4,0;4,6]

в группе контролируемой и 4,4 [4,1;4,6] в группе неконтролируемой резистентной АГ. Не было получено различия при сравнении длительности АГ в группах. При этом продолжительность регулярной антигипертензивной терапии была меньше в группе неконтролируемой резистентной АГ (5,0 [4,0;7,0] лет против 7,0 [4,0;8,0] лет в 1-й группе, $p = 0,034$).

Изучение результатов суточного мониторинга АД (табл. 1) обнаружило, что в группе неконтролируемой резистентной АГ большинство оцениваемых параметров были выше. Не было получено статистически значимой разницы при сравнении частоты сердечных сокращений и величины суточного индекса для диастолического АД.

Оценка функционального состояния эндотелия в пробе с реактивной гиперемией (табл. 2) обнаружила снижение ЭЗВД плечевой артерии в обеих изучаемых группах. При этом в группе неконтролируемой резистентной АГ прирост диаметра ПА после декомпрессии был статистически значимо меньшим (7,8 [5,9; 11,0] % против 9,4 [7,5; 12,4] % в 1-й группе, $p = 0,032$). При сопоставимых исходных значениях линейных скоростей кровотока во 2-й группе был меньше прирост максимальной систолической скорости после декомпрессии (54,0 [46,0; 62,0]% против 66,0 [55,0; 76,0] в 1-й группе, $p = 0,0012$). Но более значимые отличия получены при расчете индексов сосудистого сопротивления как исходно, так и после декомпрессии. При этом наиболее значимая разница получена при сравнении значений пульсаторного индекса после декомпрессии (1,63 [1,61; 1,65] усл.ед. в 1-й группе и 1,69 [1,63; 1,70] усл.ед. во 2-й, $p < 0,0001$).

Результаты лабораторного обследования представлены в таблице 3. Группы были сопоставимы по всем изученным параметрам, в том числе по уровню матриксной металлопротеиназы-9 (в 1-й группе плазменная концентрация ММП-9 составила 237,0 [175,0; 305,0] нг/мл, во 2-й – 252,0 [199,0; 304,0] нг/мл, $p = 0,375$).

При изучении особенностей структурно-функционального ремоделирования миокарда по результатам эхокардиографии у лиц с резистентной АГ (табл. 4) гипертрофия миокарда левого желудочка была обнаружена у 100% участников обеих групп независимо от достижения целевого уровня АД. При этом при сопоставимом увеличении значений ММЛЖ и ИММЛЖ в группе неконтролируемой резистентной АГ большими оказались толщина межжелудочковой перегородки (в 1-й группе – 1,2 [1,1;1,3] см, во 2-й – 1,3 [1,2;1,4], $p = 0,0043$) и значения относительной толщины стенок левого желудочка (0,45 [0,43;0,50] – в 1-й группе и 0,50 [0,48;0,53] – во 2-й, $p < 0,0001$).

По данным МСКТ грудного отдела кальциевый индекс составил 899,0 [678,0; 1265,0] ед. Агатстона – в группе контролируемой резистентной АГ и 1367,0 [834,0;1895,0] ед. Агатстона – в группе

**Таблица 1.** Результаты суточного мониторирования артериального давления (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n = 44)	Неконтролируемая АГ (n = 48)	Значения p
САД, мм рт.ст.	127,0 [123,0; 129,0]	141,0 [137,0; 144,0]	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	77,0 [74,0; 80,0]	81,0 [77,0; 84,0]	0,043
ЧСС, уд/мин	74,0 [71,0; 80,0]	75,0 [71,0; 82,0]	0,572
ПД	48,0 [46,0; 52,0]	59,0 [51,0; 65,0]	<0,0001
ИБ САД день, %	21,0 [17,0; 26,0]	48,0 [36,0; 59,0]	<0,0001
ИБ ДАД день, %	14,0 [8,0; 19,0]	35,0 [27,0; 59,0]	<0,0001
ИБ САД ночь, %	20,0 [15,0; 29,0]	56,0 [44,0; 66,0]	<0,0001
ИБ ДАД ночь, %	13,0 [4,0; 30,0]	40,0 [18,0; 60,0]	<0,0001
ВУП	15,0 [12,0; 18,0]	23,0 [20,0; 27,0]	<0,0001
СУП	15,0 [11,0; 22,0]	27,0 [25,0; 29,0]	<0,0001
СИ САД, %	9,0 [7,0; 12,0]	7,0 [3,0; 10,0]	0,020
СИ ДАД, %	11,0 [6,0; 12,0]	8,0 [6,0; 15,0]	0,624

Примечания: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ПАД – пульсовое артериальное давление; ИБ САД – индекс времени систолического артериального давления; ИБ ДАД – индекс времени диастолического артериального давления; ВУП – величина утреннего подъема; СУП – скорость утреннего подъема; СИ САД – суточный индекс систолического артериального давления; СИ ДАД – суточный индекс диастолического артериального давления.

Таблица 2. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (Ме [25%; 75%])

Показатель	Контролируемая АГ (n = 44)	Неконтролируемая АГ (n = 48)	Различия между группами, достоверность p
D, мм	3,8 [3,2; 4,4]	3,9 [3,3; 4,4]	0,217
$\Delta D_{\max}$, %	9,4 [7,5; 12,4]	7,8 [5,9; 11,0]	0,032
Vps, см/с	75,0 [62,0; 85,0]	68,0 [63,0; 75,0]	0,088
ΔV_{ps} , %	66,0 [55,0; 76,0]	54,0 [46,0; 62,0]	0,0012
Vds, см/с	7,6 [7,0; 8,3]	7,6 [7,0; 8,4]	0,171
ΔV_{ed} , %	16,0 [5,0; 25,0]	16,0 [6,0; 25,0]	0,412
TAMX _{исх} , см/с	23,0 [21,0; 25,0]	23,0 [21,0; 25,0]	0,295
TAMX ₉₀ , см/с	27,0 [26,0; 30,0]	27,0 [26,0; 30,0]	0,483
PI _{исх} , усл.ед.	1,58 [1,55; 1,63]	1,65 [1,61; 1,69]	0,0001
PI ₉₀ , усл.ед.	1,63 [1,61; 1,65]	1,69 [1,63; 1,70]	<0,0001
RI _{исх} , усл.ед.	0,86 [0,85; 0,87]	0,87 [0,86; 0,89]	0,0088
RI ₉₀ , усл.ед.	0,87 [0,86; 0,88]	0,9 [0,89; 0,91]	0,0001

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; D – диаметр плечевой артерии; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока; TAMX – усредненная максимальная скорость кровотока; PI – пульсаторный индекс Гослинга; RI – индекс резистентности Пурсело.

неконтролируемой резистентной АГ ($p = 0,0054$) (рис. 1).

Мы оценили взаимосвязь КИ с полученными результатами. Наиболее значимые значения представлены в таблице 5. Была обнаружена положительная связь КИ с возрастом, длительностью АГ и отрицательная с продолжительностью регулярной антигипертензивной терапии. КИ был выше у лиц с более высокими значениями САД,

но в большей степени ПАД, большей скоростью утреннего подъема АД и недостаточным снижением систолического АД в ночные часы. КИ положительно коррелировал со значениями индекса резистентности плечевой артерии до и после декомпрессии, отрицательно с приростом максимальной систолической скорости кровотока после декомпрессии. Также КИ был выше у пациентов с более выраженной гипертрофией миокарда ЛЖ.

Таблица 3. Результаты лабораторного обследования больных с резистентной артериальной гипертензией (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n = 44)	Неконтролируемая АГ (n = 48)	Значения p
СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	82,0 [74,0;87,0]	80,0 [71,0;86,0]	0,112
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,5;5,5]	5,0 [4,5;5,6]	0,217
МК, ммоль/л	345,0 [293,0;387,0]	345,0 [312,0;383,0]	0,737
СРБ, мг/л	2,0 [1,6; 2,6]	2,3 [1,8; 2,7]	0,179
ОХС, ммоль/л	5,8 [4,8;6,4]	5,9 [4,8;6,6]	0,522
ЛНП, ммоль/л	4,0 [3,7; 4,3]	4,0 [3,8; 4,3]	0,562
ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0;1,4]	1,2 [0,9;1,4]	0,315
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,2;1,7]	1,5 [1,2;1,8]	0,651
Кальций общий, ммоль/л	1,2 [1,1;1,2]	1,1 [1,1;1,2]	0,121
Кальций ионизированный, ммоль/л	2,1 [2,1;2,2]	2,2 [2,1;2,2]	0,416
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,6 [1,2;2,1]	1,5 [1,2;1,7]	0,156
ММП-9, нг/мл	237,0 [175,0; 305,0]	252,0 [199,0; 304,0]	0,375

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОХС – общий холестерин; МК – мочевая кислота; СРБ – С-реактивный белок; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9-го типа.

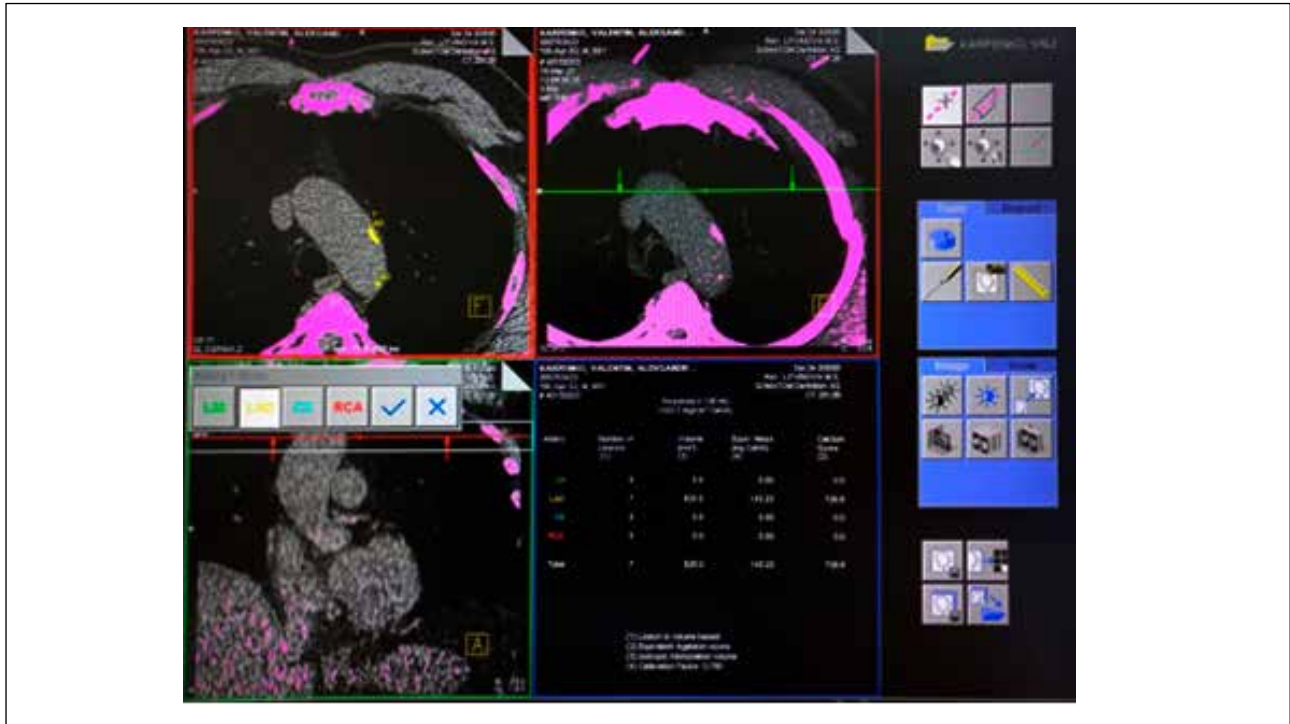
Таблица 4. Результаты эхокардиографического исследования пациентов с резистентной АГ (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n = 44)	Неконтролируемая АГ (n = 48)	Значения p
Размер ЛП, см	41,0 [38,0; 42,0]	42,0 [39,0; 44,0]	0,054
КДР, см	4,9 [4,7; 5,2]	5,0 [4,8; 5,2]	0,262
КДО, мл	105,0 [96,0; 113,0]	106,0 [93,0; 117,0]	0,318
КСР, см	3,1 [2,8; 3,2]	3,1 [2,8; 3,3]	0,177
КСО, мл	38,0 [27,0; 44,0]	40,0 [29,0; 44,0]	0,225
УО, мл	69,0 [60,0; 76,0]	69,0 [58,0; 77,0]†	0,432
ТМЖП, см	1,2 [1,1; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	0,0043
ТЗСЛЖ, см	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,3]	0,135
ОТСЛЖ	0,45 [0,43; 0,50]	0,50 [0,48; 0,53]	<0,0001
ММЛЖ, г	219,0 [168,0; 251,0]	226,0 [180,0; 276,0]	0,213
ИММЛЖ, г/м ²	133,0 [115,0; 145,0]	134,0 [121,0; 150,0]	0,591
ФВ, %	60,0 [55,0; 67,0]	59,0 [54,0; 65,0]	0,682
Е/А	0,9 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 0,9]	0,298

Примечания: СЛП – левое предсердие, КДР – конечно-диастолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСР – конечный систолический размер; КСО – конечно-систолический объем, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ОТСЛЖ – относительная толщина стенок левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса.

Далее был проведен множественный линейный регрессионный анализ (табл. 6), обнаруживший что наиболее значимыми предикторами кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной АГ были уровень СРБ, ММП-9, ИММЛЖ и значения индекса резистентности плечевой артерии после декомпрессии.

Как видно из рисунка 2, рассчитанные и наблюдаемые значения КИ достаточно близки друг к другу. Таким образом, моделирование позволило сделать заключение о высокой связи выбранных предикторов и КИ.

Рисунок 1. МСКТ грудного отдела аорты с расчетом кальциевого индекса**Таблица 5.** Значения ранговой корреляции Спирмена (r – коэффициент корреляции, p – значимость)

Параметр	Значения r	Значения p
Возраст	0,683	<0,00001
Длительность АГ	0,610	<0,00001
Длительность терапии	-0,822	<0,00001
САД	0,513	<0,00001
ПАД	0,805	<0,00001
СИ САД	-0,822	<0,00001
СУП САД	0,678	<0,00001
ΔV_{sp}	-0,789	<0,00001
RI _{scx}	0,783	<0,00001
RI ₉₀	0,898	<0,00001
ИММЛЖ	0,761	<0,00001

Обсуждение

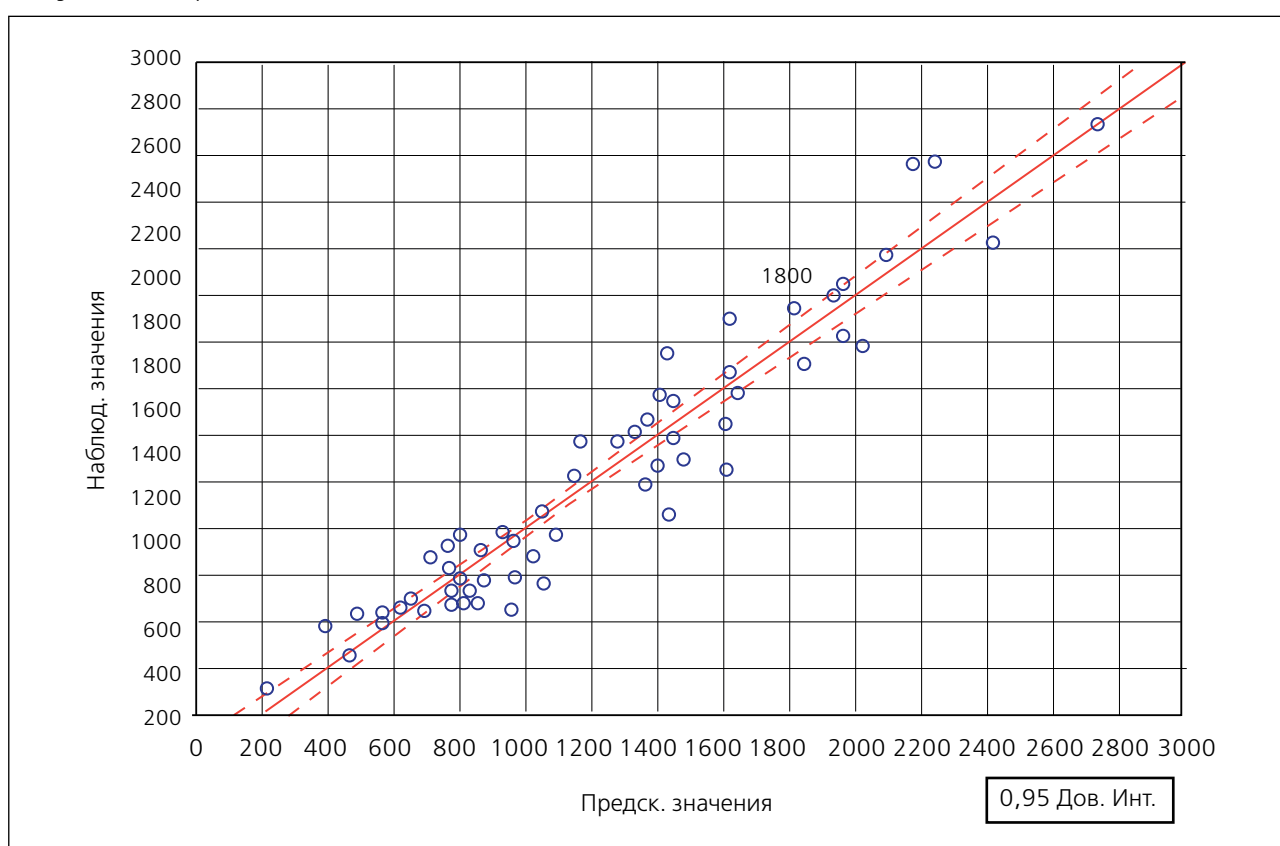
При развитии кальцификации грудной аорты важным патогенетическим фактором считается гемодинамическое напряжение сосудистой стенки, сопровождающееся постоянным механическим воздействием на эндотелий и ГМК [6]. Повышенное напряжение сдвига увеличивает высвобождение оксида азота (NO) из эндотелия, что снижет пролиферацию ГМК. В результате длительного патологического воздействия чрезмерно повышенного АД поврежденные клетки эндотелия продуцируют воспалительные цитокины и факторы роста, переключающие фенотип ГМК с сократительного на синтетический, что приводит к высвобождению

запасов кальция из внутриклеточного эндоплазматического ретикулума, к минерализации и увеличению жесткости внеклеточного матрикса [14]. При этом выраженность изменений напрямую связана с длительностью заболевания и степенью повышения АД [14, 15]. Ожидается у лиц с неконтролируемой резистентной АГ мы обнаружили более выраженное нарушение функции эндотелия и более высокие значения КИ грудной аорты. Кроме того, множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что индекс резистентности плечевой артерии является независимым предиктором кальцификации грудной аорты у лиц с резистентной АГ, что согласуется с результатами ранее опубликованных работ, также продемонстрировавших связь

Таблица 6. Итоги регрессии для зависимой переменной КИ ($R = 0,95904031$ $R^2 = 0,91975832$ Скор. рект. $R^2 = 0,91431820$ $F(4,59) = 169,07$ p)

Параметры	БЕТА	Ст. Ош. – БЕТА	В	Ст. Ош. – В	t(59)	Значения р
Св.член			-13405,4	846,67	-15,83	0,0000001
RI90, усл. ед	0,692422	0,049506	15025,8	1074,28	13,98	0,0000001
ИММЛЖ индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	0,360651	0,049419	9,5	1,305	7,29	0,0000001
СРБ	0,197908	0,042683	197,7	42,64	4,63	0,000020
ММП9 матриксная металлопротеиназа 9-го типа, нг/мл	-0,238742	0,043112	-1,8	0,325	-5,54	0,000001

Рисунок 2. Предсказанные и наблюдаемые значения кальциевого индекса



ЭД с развитием кальцификации сосудистой стенки у больных с АГ [16].

Известно, что распространенность сосудистой кальцификации увеличивается с возрастом: кальциноз сосудов обнаруживается более чем у 90% мужчин и 67% женщин в возрасте старше 70 лет [2]. В связи с этим мы не включали в исследование лиц старше 70 лет. При этом множественный регрессионный анализ не обнаружил связи возраста с выраженностью кальцификации грудной аорты у лиц с резистентной АГ. Вероятно, данное обстоятельство можно объяснить тем, что тяжелое течение АГ провоцирует более выраженное повреждение сосудистой стенки независимо от возраста пациентов. Указанный вывод согласуется с парадигмой

гипертензиологии настоящего времени – моделью преждевременного сосудистого старения. Хроническое субклиническое воспаление сосудистой стенки признано предшественником и ключевым триггером ускоренного старения сосудистой стенки. В многочисленных исследованиях продемонстрирована связь повышения уровней таких воспалительных биомаркеров, как интерлейкин-6 (ИЛ-6), 10 (ИЛ-10), 1β (ИЛ- 1β), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитием дисфункции эндотелия, активацией и высвобождением матриксных металлопротеиназ, стимулирующих фенотипическое переключение ГМК [17].

В проспективном исследовании с участием 137 пациентов, которым была выполнена позитронно-эмиссионная томография с интервалом 5 лет, повышенный воспалительный сигнал был связан с последующей кальцификацией стенки аорты [18]. При этом общепризнано, что развивающаяся на фоне АГ дисфункция эндотелия сопровождается воспалением сосудистой стенки – эндотелиитом, максимальная выраженность которого продемонстрирована при резистентной АГ [19]. В настоящей работе уровень СРБ был одним из независимых предикторов кальцификации грудной аорты, что также может свидетельствовать о наличии субклинического воспаления и его вкладе в развитие кальцификации грудной аорты у лиц с резистентной АГ.

В течение двух последних десятилетий проведено множество исследований, подтвердивших клеточные и молекулярные механизмы развития сосудистой кальцификации. Деградация внеклеточного матрикса, включая фрагментацию эластических волокон и замещение их коллагеновыми волокнами, происходит не только под воздействием механического стресса, но также в результате активации матриксных металлопротеиназ, которые в свою очередь стимулируют переключение ГМК на синтетический фенотип [18]. На модели трансгенных кроликов была продемонстрирована связь ММП-9 с кальцинозом аорты [20]. Более высокие уровни ММП-9 выявлены на моделях гипертензивных животных [21] и у пациентов с АГ [22]. Кроме того, выявлена связь дисбаланса ММП-9 у лиц с АГ с уровнем воспалительных цитокинов [23]. Мы обнаружили, что при сопоставимом уровне ММП-9 у больных с контролируемой и неконтролируемой резистентной АГ, ММП-9 была одним из независимых предикторов развития кальцификации грудной аорты.

Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют, что в отличие от кальцификации интимы, которая рассматривается как один из этапов атеросклероза и признана независимым прогностическим фактором формирования ишемической болезни сердца (ИБС), кальцификация медиа при АГ может не зависеть от традиционных факторов риска атеросклероза. Так, в крупном лонгитюдном исследовании с участием 2427 пациентов, авторы не обнаружили связи выраженности кальцификации грудной аорты с уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [24], что согласуется с результатами настоящего исследования: мы не выявили у пациентов с резистентной АГ взаимосвязи уровня атерогенных липопротеидов с КИ грудной аорты.

В рамках концепции преждевременного сосудистого старения маркером выраженности повреждения артерий признана жесткость сосудистой стенки. При этом существует мнение, что структурно-функциональные изменения сосудов могут быть не только следствием, но и причиной тяжелого течения АГ. В частности, выявлено, что повышенная

жесткость сосудистой стенки может существенно отличаться у пациентов с одинаковой степенью повышения давления и остается повышенной даже при хорошем медикаментозном контроле АД [25]. В другом исследовании при изучении эффективности антигипертензивной терапии у больных с АГ было показано, что более высокая исходная жесткость сосудистой стенки являлась предиктором рефрактерности к антигипертензивной терапии [26]. Известно, что повышенная жесткость артерий приводит к аугментации САД в результате чрезмерного отражения пульсовой волны от дистальных отделов сосудистого русла, более быстрого возвращения отраженной пульсовой волны к сердцу и наложением её на систолическую фазу давления в сосуде [27]. Это приводит к повышению пульсового АД, признанного одним из наиболее простых и доступных маркеров увеличения жесткости сосудов, и формированию паттерна изолированной систолической гипертензии, характеризующейся увеличением риска сердечно-сосудистой смертности в 2–5 раз [28]. В исследовании с участием 1620 пациентов с АГ лица с резистентностью к терапии характеризовались более высокими значениями пульсового давления, что авторы связали с чрезмерной жесткостью сосудистой стенки в данной группе пациентов [29]. В нашем исследовании у лиц с неконтролируемой резистентной АГ значения пульсового АД также были значимо больше, чем в группе больных с контролируемой резистентной АГ. Считается, что увеличение жесткости и кальцификация сосудистой стенки взаимно потенцируют друг друга, тем самым формируя порочный круг ремоделирования [30]. Нами выявлена сильная положительная связь между уровнем ПАД и кальциевым индексом грудной аорты, что подтверждает вклад кальцификации в формирование чрезмерной жесткости сосудов у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ.

Общеизвестно, что повышенная жесткость сосудистой стенки, высокое пульсовое АД и кальциноз сосудов приводят к нарушению перфузии периферических органов и тканей, а также к увеличению постнагрузки на миокард, формированию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и диастолической дисфункции [29]. При этом у лиц с резистентной АГ выраженность ГЛЖ значительно выше, чем в общей популяции больных с АГ [31], что может быть причиной более частого развития неблагоприятных ССО в обсуждаемой когорте пациентов. Но также известно, что регулярная антигипертензивная терапия может остановить прогрессирование сосудистых изменений, в связи с чем в настоящее время внимание первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний сосредоточено не только на контроле артериального давления, но и на регрессе ремоделирования сосудистого русла [32]. В настоящем исследовании у пациентов с резистентной АГ были повышены значения ММЛЖ и ИММЛЖ независимо от достижения

целевого уровня АД, что может объясняться длительным приемом антигипертензивных препаратов из группы блокаторов РААС и антагонистов кальциевых каналов, способных приводить к регрессии ГЛЖ [33]. При этом ИММЛЖ вошел в модель логистической регрессии в качестве независимого предиктора кальцификации грудной аорты, что подтверждает связь кальцификации сосудов и ремоделирования миокарда у лиц с резистентной АГ независимо от контроля АД. Таким образом, полученные нами данные могут свидетельствовать о том, что процессы ремоделирования медиального слоя артерий являются лучшими предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и риска смертности, чем плечевое АД, и могут представлять собой важную терапевтическую цель.

Ограничения

Ограничением этого исследования является небольшой размер выборки, отсутствие прямого изучения жесткости сосудов путем определения СРПВ. Также мы не изучали связь КИ с сердечно-сосудистыми событиями.

Выводы

Полученные нами данные могут свидетельствовать о более выраженном повреждении сосудистой стенки у лиц с резистентной АГ, что подтверждает необходимость изучения кальцификации грудной аорты. ММП-9 может стать недостающим звеном в цепи ремоделирования сосудов, которое, в свою очередь, приводит к развитию осложнений АГ. Изучение роли ММП-9 в развитии кальцификации, ГЛЖ является перспективным направлением научных исследований в области диагностики, профилактики и лечения резистентной АГ. Полученная модель логистической регрессии может быть использована для оценки выраженности ремоделирования сосудистого русла у больных с резистентной АГ и стать основой для оценки эффективности терапевтических воздействий.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interest

No conflict of interest declared.

Список литературы / References

1. Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, Danilov NM, Elfimova EM, Kisliak OA, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(9):1018-1029. In Russian. (Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Кисляк О.А. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1018-1029). doi: 10.26442/00403660.2021.09.201007.
2. Barbarash OL, Kashtalap VV, Shibanova IA, Kokov AN. Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3S):4005. In Russian. (Барбараш О.Л., Каштапан В.В., Шибанова И.А., Коков А.Н. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3S):4005). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4005.
3. Zhang Y, Lacolley P, Protogerou AD, Safar ME. Arterial Stiffness in Hypertension and Function of Large Arteries. *Am J Hypertens*. 2020;33(4):291-296. doi: 10.1093/ajb/hpz193.
4. Garg PK, Guan W, Karger AB, Steffen BT, Budoff M, Tsai MY. Lipoprotein (a) and risk for calcification of the coronary arteries, mitral valve, and thoracic aorta: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15(2):154-160. doi: 10.1016/j.jcct.2020.06.002.
5. Tian WB, Zhang WS, Jiang CQ, Liu XY, Jin YL, Lam TH, et al. Aortic arch calcification and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;23:100460. doi: 10.1016/j.lanwpc.
6. Durham AL, Speer MY, Scatena M, Giachelli CM, Shanahan CM. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res*. 2018;114(4):590-600. doi: 10.1093/cvr/cvy010.
7. Jan YT, Tsai PS, Longenecker CT, Lin DC, Yun CH, Sung KT, et al. Thoracic Aortic Calcification and Pre-Clinical Hypertension by New 2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):1027. doi: 10.3390/diagnostics11061027.
8. Yanagisawa H, Wagenseil J. Elastic fibers and biomechanics of the aorta: Insights from mouse studies. *Matrix Biol*. 2020;85-86:160-172. doi: 10.1016/j.matbio.2019.03.001.
9. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Sblyakhto EV, Arutyunov G.P., Baranova E.I., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. In Russian. (Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149-218). doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
10. Gorbunov VM. Ambulatory blood pressure monitoring: modern aspects. Moscow: Logosphere, 2015. In Russian. (Горбунов В.М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. М.: Логосфера, 2015).

11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-270. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
12. Beresten NF, Tsyapunov AO. Doppler sonography of peripheral vessels. Part 2 (experience in the use of ultrasound scanners from Madison in screening studies). *Sono Ace-International*. 1999;5:81-88. In Russian. (Берестень Н.Ф., Цыпунов А.О. Допплеросонография периферических сосудов. Часть 2 (опыт применения УЗИ-сканеров фирмы «Медисон» в скрининговых исследованиях). *Sono Ace-International*. 1999;5:81-88).
13. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomography coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:243-252.
14. Jaminon A, Reesink K, Kroon A, Schurgers L. The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in Arterial Remodeling: Focus on Calcification-Related Processes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5694. doi: 10.3390/ijms20225694.
15. Fomina ES, Nikiforov VS. Arterial Stiffness and Vascular Aging: Effects of Hypertension. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(3):196-202. In Russian. (Фомина Е.С., Никифоров В.С. Артериальная жесткость и сосудистое старение: последствия артериальной гипертензии. *Архивъ внутренней медицины*. 2021;11(59):196-202). doi:10.20514/2226-6704-2021-11-3-196-202.
16. Van den Bergh G, Opdebeeck B, D'Haese PC, Verhulst A. The Vicious Cycle of Arterial Stiffness and Arterial Media Calcification. *Trends Mol Med*. 2019;25(12):1133-1146. doi: 10.1016/j.molmed.2019.08.006.
17. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press*. 2015;24(1):7-13. doi: 10.3109/08037051.2014.940710.
18. Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL, Fontanez S, Subramanian S, Ferencik M, et al. Focal arterial inflammation precedes subsequent calcification in the same location: a longitudinal FDG-PET/CT study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):747-754. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000382.
19. Targo ski R, Sadowski J, Price S, Targo ski R. Sodium-induced inflammation-an invisible player in resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2020;43(7):629-633. doi: 10.1038/s41440-020-0428-y.
20. Chen Y, Waqar AB, Nishijima K, Ning B, Kitajima S, Matsubisa F, et al. Macrophage-derived MMP-9 enhances the progression of atherosclerotic lesions and vascular calcification in transgenic rabbits. *J Cell Mol Med*. 2020;24(7):4261-4274. doi: 10.1111/jcmm.15087.
21. Ruddy JM, Akerman AW, Kimbrough D, Nadeau EK, Stroud RE, Mukherjee R, et al. Differential hypertensive protease expression in the thoracic versus abdominal aorta. *J Vasc Surg*. 2017;66(5):1543-1552. doi: 10.1016/j.jvs.2016.07.120.
22. Bisogni V, Cerasari A, Pucci G, Vaudo G. Matrix Metalloproteinases and Hypertension-Mediated Organ Damage: Current Insights. *Integr Blood Press Control*. 2020;13:157-169. doi: 10.2147/IBPC.S223341.
23. Rodriguez-Sánchez E, Navarro-García JA, Aceves-Ripoll J, Elvareiz-Llamas G, Segura J, Barderas MG, et al. Association between renal dysfunction and metalloproteinase (MMP)-9 activity in hypertensive patients. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019;39(2):184-191. doi: 10.1016/j.nefro.2018.08.009.
24. Pedrosa JF, Brant LCC, de Aquino SA, Ribeiro AL, Barreto SM. Segmental Evaluation of Thoracic Aortic Calcium and Their Relations with Cardiovascular Risk Factors in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cells*. 2021;10(5):1243. doi: 10.3390/cells10051243.
25. Triantafyllidis H, Triviliou P, Ikonomidis I, Kontsas K, Tzortzis S, Pavlidis G, Lekakis J. Is Arterial Hypertension Control Enough to Improve Aortic Stiffness in Untreated Patients With Hypertension? A 3-Year Follow-Up Study. *Angiol*. 2015;66(8):759-765. doi: 10.1177/0003319714552811.
26. Zheng M, Huo Y, Wang X, Xu X, Qin X, Tang G, et al. A prospective study on pulse wave velocity (PWV) and response to anti-hypertensive treatments: PWV determines BP control. *Int J Cardiol*. 2015;178:226-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.049.
27. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Ostroumova TM. Pulse pressure and cognitive impairment. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4317. In Russian. (Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М. Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):119-127). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4317.
28. Jan YT, Tsai PS, Longenecker CT, Lin DC, Yun CH, Sung KT, et al. Thoracic Aortic Calcification and Pre-Clinical Hypertension by New 2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):1027. doi: 10.3390/diagnostics11061027.
29. Hughes AD, Eastwood SV, Tillin T, Chaturvedi N. Antihypertensive Medication Use and Its Effects on Blood Pressure and Haemodynamics in a Tri-ethnic Population Cohort: Southall and Brent Revisited (SABRE). *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:795267. doi: 10.3389/fcvm.2021.795267.
30. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res*. 2021;128(7):864-886. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
31. Alsbarari R, Oxenburgh D, Lip GYH, Shantsila A. Myocardial Strain Imaging in Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(5):24. doi: 10.1007/s11906-021-01148-3.
32. Jaminon A, Reesink K, Kroon A, Schurgers L. The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in Arterial Remodeling: Focus on Calcification-Related Processes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5694. doi: 10.3390/ijms20225694.
33. Chen JS, Pei Y, Li CE, Li YN, Wang QY, Yu J. Comparative efficacy of different types of antihypertensive drugs in reversing left ventricular hypertrophy as determined with echocardiography in hypertensive patients: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(12):2175-2183. doi:10.1111/jch.14047.

Особенности липидного профиля у больных множественной миеломой

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0005

© Е.В. Самойлова, Т.П. Миронова, И.Л. Давыдкин, А.С. Сустретов, Т.Ю. Степанова, К.В. Наумова
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Самара

Аннотация

В настоящее время заболеваемость и смертность по сердечно-сосудистым и онкологическим причинам самые высокие в мире. Известно, что 34,8% онкологических больных погибают от неонкологических причин. В их структуре 33% занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Также известно, что ССЗ обусловлено 15–20% летальных исходов в группе пациентов с множественной миеломой. По этой причине представляется интересным изучение факторов риска развития и/или прогрессирования ССЗ у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой (ММ) до начала и в процессе противоопухолевой терапии, на примере изучения липидного профиля в данной популяции пациентов.

Цель: оценить параметры липидного профиля у больных с ММ до начала лечения и в процессе противоопухолевой терапии по схеме VCD.

Материалы и методы. В исследование вошли 43 пациента (20 мужчин и 23 женщины, медиана возраста – 60 лет) с впервые выявленной множественной миеломой IIА стадии по Durie-Salmon в сочетании с артериальной гипертензией 1 степени, которые составили группу А. Группа В включала в себя 46 пациентов с артериальной гипертензией 1 степени.

Заключение. Для пациентов с ММ до начала противоопухолевой терапии характерна более низкая концентрация общего холестерина и липопротеидов высокой плотности относительно группы пациентов без ММ. Однако в процессе терапии по схеме VCD, включающей бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон, наблюдается увеличение всех параметров липидного профиля.

Ключевые слова: множественная миелома, липиды, противоопухолевая терапия.

Для цитирования: Самойлова Елизавета Владимировна – ORCID 0000-0002-6281-6385; Миронова Татьяна Павловна – ORCID 0000-0002-5378-5687; Давыдкин Игорь Леонидович – ORCID 0000-0003-0645-7645; Сустретов Алексей Сергеевич – ORCID 0000-0002-3021-2130. Наумова Ксения Викторовна – ORCID 0000-0003-3170-1881. Особенности липидного профиля у больных множественной миеломой. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):46–52. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0005.

Features of lipid profile in multiple myeloma patients

E.V. Samoilova, T.P. Mironova, I.L. Davydkin, A.S. Sustretov, T.Yu. Stepanova, K.V. Naumova
«Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Samara, Russia

Abstract**SAbstract**

Currently, cardiovascular and oncological diseases have the highest morbidity and mortality in the world. It is known that 34.8% of cancer patients die from non-cancer causes. In their structure, 33% is occupied by cardiovascular diseases (CVD). It is also known that CVD is responsible for 15-20% of deaths in the group of patients with multiple myeloma. For this reason, it seems interesting to study the risk factors for the development and/or progression of CVD in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) before and during anticancer therapy, using the example of studying the lipid profile in this patient population.

The aim of this study is to evaluate the parameters of the lipid profile in patients with MM before the start of treatment and during antitumor therapy according to the VCD scheme.

Materials and Methods: The study included 43 patients (20 men and 23 women, median age 60 years) with newly diagnosed Durie-Salmon stage IIA multiple myeloma in combination with grade 1 arterial hypertension, who made up group A. Group B included 46 patients with arterial hypertension of the 1st degree.

Conclusion. Patients with MM prior to anticancer therapy are characterized by lower concentrations of total cholesterol and high-density lipoproteins relative to the group of patients without MM. However, during therapy according to the VCD regimen, which includes bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone, an increase in all lipid profile parameters is observed.

Keywords: multiple myeloma, lipids, anticancer therapy.

For citation: Samoilova Elizaveta Vladimirovna – ORCID 0000-0002-6281-6385; Mironova Tatyana Pavlovna ORCID ID 0000-0002-5378-5687; Davydkin Igor Leonidovich – ORCID 0000-0003-0645-7645; Sustretov Alexey Sergeevich – ORCID 0000-0002-3021-2130. Naumova Ksenia Viktorovna – ORCID 0000-0003-3170-1881 Features of lipid profile in multiple myeloma patients. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;4(53):46–52. DOI: 110.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0005.

Received/Поступила: 05.06.2023

Review received/Рецензия получена: 08.08.2023

Accepted/Принята в печать: 18.10.2023

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые и онкологические заболевания имеют самую высокую распространенность и смертность в мире. Они тесно связаны с точки зрения многих факторов, включая факторы риска и патогенез. В 2020 году в мире от онкологических заболеваний погибло 10 млн человек. По данным А.Д. Каприна, на территории РФ в 2021 году 34,8% онкологических больных погибли от неонкологических причин [1]. В их структуре 33% занимают сердечно-сосудистые заболевания, по сведениям онкологического центра Андерсона [2]. Стоит отметить, что первый год лечения онкологических пациентов является периодом с наибольшей смертностью от сердечно-сосудистых осложнений (ССО). У пациентов с множественной миеломой (ММ) ССО развиваются уже в первые полгода от начала противоопухолевой терапии [3]. Риск сердечно-сосудистой токсичности и потребность в лечении постепенно возрастают,

если пациенты не получают меры первичной и вторичной профилактики.

Принимая во внимание теорию «множественных ударов», которая имеет решающее значение в патогенезе как онкологических, так и сердечно-сосудистых заболеваний, стоит отметить, что пациенты с ММ обладают потенциально высоким риском развития ССО.

ММ – это гематологическое злокачественное новообразование, характеризующееся наличием аномальных плазматических клеток в костном мозге, сопровождающееся деструкцией костей, повреждением почек, анемией и гиперкальциемией. Это неизлечимое заболевание, являющееся причиной порядка 20% летальных исходов в структуре гематологических злокачественных новообразований и 2% смертей от всех видов рака. Ежегодно ММ диагностируется у 588 тыс. человек во всем мире [3]. В настоящее время известно, что 15–20% летальных исходов в данной когорте пациентов обусловлены не гематологическими причинами,

а сердечно-сосудистыми [4]. Это ассоциировано со средним возрастом пациентов, который составляет 63–70 лет [5], токсическим воздействием на сердечно-сосудистую систему специфической терапии и непосредственными проявлениями ММ (гипервязкость крови, анемия, гиперкальцемия).

Известны немногочисленные работы, демонстрирующие изменение показателей липидного профиля у пациентов с ММ по окончании противоопухолевой терапии, которое может способствовать увеличению смертности, не связанной с онкологическим процессом.

Таким образом, является актуальным изучение липидного профиля у пациентов с впервые выявленной ММ до начала и в процессе противоопухолевой терапии.

Цель: оценить параметры липидного профиля у больных с ММ до начала лечения и в процессе противоопухолевой терапии по схеме VCD.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2020–2021 годах. Оно было выполнено в соответствии с требованиями Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России. У всех пациентов получено письменное информированное согласие. В исследование вошли 43 пациента (20 мужчин и 23 женщины, медиана возраста — 60 лет) с впервые выявленной ММ IIA стадии по Durie-Salmon в сочетании с артериальной гипертензией 1 степени, которые составили группу А. Наблюдение длилось 138 ± 7 дней, в течение которого были проведены 3 контрольные точки: до начала противоопухолевой терапии, после 3 курсов противоопухолевой терапии и после 6 курсов. В группу контроля вошли 46 пациентов с артериальной гипертензией 1 степени.

Критерии включения:

- пациенты с множественной миеломой IIA стадии в сочетании с артериальной гипертензией 1 степени в возрасте от 50 до 70 лет, получающие противоопухолевую терапию по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон);
- наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- множественная миелома IA стадии, IIB стадии, IIIA стадии, IIIB стадии;
- рецидивы множественной миеломы;
- вторичная артериальная гипертензия;
- артериальная гипертензия 2–3 степени;
- острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе;
- наличие сахарного диабета I и II типа;

- наличие атеросклероза;
- наличие хронической болезни почек C1–C5 стадий;
- наличие стабильной стенокардии напряжения;
- наличие нестабильной стенокардии напряжения;
- наличие фибрилляции и трепетания предсердий;
- наличие других онкологических заболеваний;
- воспалительные заболевания в стадии обострения;
- заболевания щитовидной железы;
- положительная проба на наличие ВИЧ и гепатит В и С;
- алкоголизм, наркотическая зависимость.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1. Всем пациентам определяли показатели липидного профиля по общепризнанным методикам: общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), триглицериды на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (производитель: Roche Diagnostics, Швейцария).

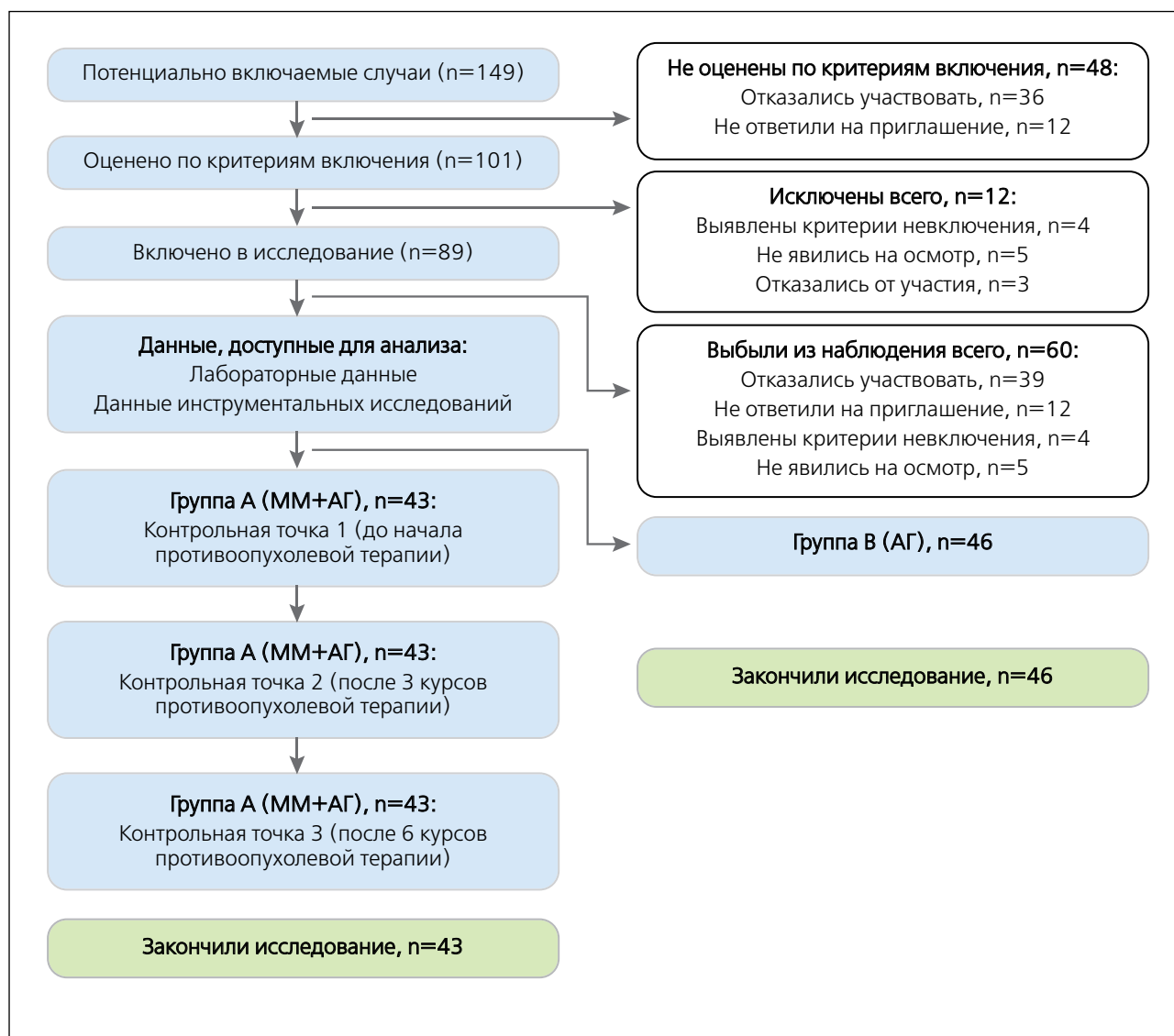
Данные, полученные в ходе клинических и инструментальных исследований, обработаны с применением статистического пакета SPSS Statistics 26.

Статистический анализ данных включал: 1) оценку соответствия вида распределения показателей закону нормального распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка; 2) расчет первичных статистических характеристик исследуемых показателей, установление их точности и надежности: вычисление средних значений (M) и стандартного отклонения (SD). Для данных с распределением, отличным от нормального, использовались значения медианы (Me), межквартильного интервала между 25-м и 75-м процентилями (Q1; Q3); 3) применение t-критерия Стьюдента для сравнения двух независимых групп признаков в случае их нормального распределения. Сравнение групп при отличном от нормального распределении признаков проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Включенные в исследование пациенты имели некоторые факторы сердечно-сосудистого риска (пол, возраст, курение) и сопутствующую патологию в виде артериальной гипертензии (АГ). Группы были сопоставимы по клинико-демографическим признакам. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Результаты оценки влияния ММ на изменение параметров липидного профиля представлены в таблице 2, из которой следует, что содержание

Рисунок 1. Дизайн исследования

ОХС в группе А на 16,7% меньше ($p < 0,01$), чем в группе В. Тогда как содержание ЛОНП напротив статистически значимо больше, чем в группе В (на 25,4%). Однако в группе В на 9,5% больше ЛВП ($p = 0,01$), чем в А.

Отличий по другим параметрам липидного профиля выявлено не было.

Мы оценили вышеуказанные показатели после 3 и 6 курсов противоопухолевой терапии по схеме VCD и выявили статистически значимые изменения, наглядно представленные в таблице 3.

Было выявлено увеличение ЛВП ($p < 0,001$), а также общего холестерина и ЛНП. После 3 курсов противоопухолевой терапии наблюдалось статистически значимое увеличение ЛОНП и триглицеридов ($p < 0,001$). Содержание которых после 6 курса терапии снизилось ($p < 0,001$), но не достигло исходного уровня, который мы наблюдали на контрольной точке 1. Стоит отметить, что ни один из параметров не выходил за границы референсных

значений ни на одной из контрольных точек.

Обсуждение

Ещё в 1926 году Thannhauser и Schaber сообщили о связи между низким уровнем холестерина и заболеваниями. Впоследствии было показано, что общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и липопротеиды высокой плотности (ЛВП) существенно снижаются у пациентов со многими заболеваниями, включая инфекции, ожоги и рак [6].

Липиды вместе с белками являются необходимыми компонентами биологических мембран. Кроме того, они используются для хранения энергии и метаболизма и играют важную роль в качестве сигнальных молекул в жизнедеятельности клеток. Регуляция липидного обмена, например синтез и гидролиз, необходима для поддержания клеточного гомеостаза [7]. Раковые клетки в опухолевом

Таблица 1. Характеристика групп

Показатель	Группа А, n = 43	Группа В, n = 46	Значение р
ИМТ, кг/м² М (SD)	24,46 (2,64)	22,70 (1,90)	0,02
Факторы сердечно-сосудистого риска			
Табакокурение (в настоящем или прошлом), n (%)	9 (22,7)	19 (42,9)	0,20
Возраст, годы М (SD)	60 (12)	61 (11)	0,65
Мужчины, n (%)	20 (45,5)	22 (47,6)	0,89
Женщины, n (%)	23 (54,5)	24 (52,4)	0,61
Степень сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE			
Умеренный, n (%)	35 (81,8)	35 (76,2)	0,72
Низкий, n (%)	8 (18,2)	11 (23,8)	
Сопутствующая сердечно-сосудистая патология			
АГ контролируемая, n (%)	43/100	46/100	1

Таблица 2. Характеристика липидного профиля исследуемых групп

Категория	Группа А, n = 43	Группа В, n = 46	Значение р
ОХС, ммоль/л М (SD)	3,15 (0,74)	3,78 (0,73)	<0,01
ЛВП, ммоль/л М (SD)	1,05 (0,15)	1,15 (0,19)	0,01
ЛНП, ммоль/л М (SD)	2,76 (0,17)	2,83 (0,24)	0,12
ЛОНП, ммоль/л Ме (Q ₁ ;Q ₃)	0,89 (0,85; 0,92)	0,71 (0,67; 0,77)	<0,01
ТГ, ммоль/л М (SD)	0,99 (0,24)	1,09 (0,27)	0,06

Примечания: ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

Таблица 3. Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе терапии по схеме VCD

Параметр	К. точка 1	К. точка 2	К. точка 3	Значение р
ОХС, ммоль/л М (SD)	3,15 (0,74)	4,20 (0,43)	4,48 (0,37)	<0,001 рОХС 1 – ОХС2 <0,001 рОХС 1 – ОХС3 <0,001 рОХС 2 – ОХС 3 = 0,001
ЛВП, ммоль/л М (SD)	1,05 (0,15)	1,24 (0,14)	1,37 (0,12)	<0,001 рЛВП 1 – ЛВП 2 <0,001 рЛВП 1 – ЛВП 3 <0,001 рЛВП 2 – ЛВП 3 <0,001
ЛНП, ммоль/л М (SD)	2,76 (0,17)	2,70 (0,17)	2,83 (0,14)	<0,001 рЛНП 1 – ЛНП 3 = 0,036 рЛНП 2 – ЛНП 3 <0,001
ЛОНП, ммоль/л М (SD)	0,89 (0,05)	0,91 (0,04)	0,91 (0,04)	<0,001 рЛОНП 1 – ЛОНП 2 <0,001 рЛОНП 1 – ЛОНП 3 <0,001
ТГ, ммоль/л М (SD)	0,99 (0,24)	1,30 (0,17)	1,27 (0,18)	<0,001 рТГ 1 – ТГ 2 <0,001 рТГ 1 – ТГ 3 <0,001

Примечания: ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

микроокружении, где доступность питательных веществ меняется по мере опухолевой прогрессии, используют метаболизм липидов для поддержания быстрой пролиферации, выживания, миграции, инвазии и метастазирования [8].

Таким образом, изначально более низкую концентрацию ЛВП и ЛОНП в группе с ММ, с одной стороны, можно объяснить активной пролиферацией опухолевых клеток, при которой потребность в липидах превышает их фактическое количество. Кроме того, известно, что опухолевые клетки при ММ демонстрируют значимое увеличение концентрации ацетил-КоА-ацилтрансферазы 1, ацил-КоА-оксидазы 1 и ацил-КоА-оксидазы 2, которые участвуют в окислении жирных кислот. В миеломных клетках активируется кластер генов, кодирующий ацил-КоА-дегидрогеназу, – митохондриальный фермент, участвующий в обмене жирных кислот, а также альдолаза фруктозодифосфат А, гликолитический фермент, предполагающий, что клетки ММ утилизируют жирные кислоты вместо того, чтобы их накапливать [9,10]. С другой стороны, по данным Soran и ряда других исследователей, разовьется ли гипер-, нормо- или гиполлипидемия у пациента с парапротеинемиями зависит от скорости катаболизма комплекса, образованного моноклональными иммуноглобулинами и липопротеидами, например ЛОНП [11,12].

Прирост концентрации всех показателей липидного профиля под воздействием противоопухолевой терапии, содержащей препараты из группы ингибиторов протеасом и глюкокортикостероидов, может иметь несколько причин. Во-первых, влияние ингибиторов протеасом, в данном случае бортезомиба, приводит к увеличению убиквитинированных белков и активации протеинкиназы В альфа (Akt1), ядерного фактора κВ (NF-κВ) и пути NFAT-кальциневрина [13].

В настоящее время известно, что сигнальный путь PI3K/Akt катализирует выработку вторичного липидного мессенджера фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3) на клеточной мембране. Этот путь наиболее активно участвует в метаболизме липидов у онкологических больных [14].

Во-вторых, доказан проатерогенный эффект кортикостероидов. Этот факт подтверждает то, что лица с болезнью Кушинга демонстрируют

более высокую циркуляцию ЛНП, утолщение интимально-медиального слоя и более суженный просвет в сонных артериях по сравнению с людьми того же возраста и пола без болезни Кушинга [15,16]. Примечательно, что ремоделирование сосудов происходит независимо от присутствия различных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний/атеросклероза, включая курение, индекс массы тела, артериальное давление, уровень глюкозы и уровень липидов [17].

Таким образом, у пациентов с ММ, получающих противоопухолевую терапию на основе ингибиторов протеасом и глюкокортикостероидов, имеется высокий риск формирования проатерогенного статуса, который предрасполагает к развитию и/или прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

В результате исследования стало ясно, что для пациентов с ММ до начала противоопухолевой терапии характерна более низкая концентрация общего холестерина и липопротеидов высокой плотности. Однако в процессе специфической терапии, включающей бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон, наблюдается увеличение всех параметров липидного профиля.

Наше исследование было ограничено небольшой выборкой, что не позволяет сформулировать популяционные выводы. Это также связано с малым количеством публикаций по данной теме. Но, возможно, полученные нами результаты будут полезны для дальнейшего обсуждения диагностических подходов и рациональных схем терапии в данной когорте пациентов.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

All authors declare that there are no potential conflicts of interest to disclose in this article.

Список литературы / References

1. The state of oncological care for the population of Russia in 2021 / AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shabzadova ed. M.: MNIIOI, 2022. In Russian. (Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022).
2. Agmon Nardi I, Iakobishvili Z. Cardiovascular Risk in Cancer Survivors. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(6):47. doi:10.1007/s11936-018-0645-8.
3. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA.* 2022;327(5):464-477. doi:10.1001/jama.2022.0003.

4. McQuilten Z, Wellard C, Moore E, Augustson B, Bergin K, Blacklock H, et al. Predictors of early mortality in multiple myeloma: Results from the Australian and New Zealand Myeloma and Related Diseases Registry (MRDR). *Br J Haematol*. 2022;198(5):830-837. doi:10.1111/bjh.18324.
5. Schoenbeck KL, Fiala MA, Wildes TM. Bortezomib in first-line therapy is associated with falls in older adults with multiple myeloma. *J Geriatr Oncol*. 2021;12(7):1005-1009. doi:10.1016/j.jgo.2021.02.009.
6. Coombes EJ, Shakespeare PG, Batstone GF. Lipoprotein changes after burn injury in man. *J Trauma*. 1980;20(11):971-975. doi:10.1097/00005373-198011000-00012.
7. Röhrig F, Schulze A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(11):732-749. doi:10.1038/nrc.2016.89.
8. Bian X, Liu R, Meng Y, Xing D, Xu D, Lu Z. Lipid metabolism and cancer. *J Exp Med*. 2021;218(1):e20201606. doi:10.1084/jem.20201606.
9. Fairfield H, Costa S, Falank C, Farrell M, Murphy CS, D'Amico A, et al. Multiple Myeloma Cells Alter Adipogenesis, Increase Senescence-Related and Inflammatory Gene Transcript Expression, and Alter Metabolism in Preadipocytes. *Front Oncol*. 2021;10:584683. doi:10.3389/fonc.2020.584683.
10. Corre J, Mahtouk K, Attal M, Gadelorge M, Huynh A, Fleury-Cappellesso S, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells are abnormal in multiple myeloma. *Leukemia*. 2007;21(5):1079-1088. doi:10.1038/sj.leu.2404621.
11. Soran H, Ho JH, Durrington PN. Acquired low cholesterol: diagnosis and relevance to safety of low LDL therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(4):318-326. doi:10.1097/MOL.0000000000000526.
12. Yavasoglu I, Tombuloglu M, Kadikoylu G, Donmez A, Cagircan S, Bolaman Z. Cholesterol levels in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2008;87(3):223-228. doi:10.1007/s00277-007-0375-6.
13. Heckmann MB, Doroudgar S, Katus HA, Lehmman LH. Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 35):S4296-S4305. doi:10.21037/jtd.2018.09.87.
14. Khan W, Augustine D, Rao RS, Patil S, Awan KH, Sowmya SV, et al. Lipid metabolism in cancer: A systematic review. *J Carcinog*. 2021;20:4. doi:10.4103/jcar.JCar_15_20.
15. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2527-2533. doi:10.1210/jc.2002-021558.
16. Lupoli R, Ambrosino P, Tortora A, Barba L, Lupoli GA, Di Minno MN. Markers of atherosclerosis in patients with Cushing's syndrome: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2017;49(3):206-216. doi:10.1080/07853890.2016.1252055.
17. MacLeod C, Hadoke PWF, Nixon M. Glucocorticoids: Fuelling the Fire of Atherosclerosis or Therapeutic Extinguishers? *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7622. doi:10.3390/ijms22147622



Случай семейной гиперхолестеринемии в практике врача-педиатра

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0006

© О.А. Башкина¹, М.В. Богданьянц¹, В.Н. Иванова¹, Г.М. Минакова², О.А. Анисимова², Е.В. Сизова²

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань

² ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника №3», г. Астрахань

Абстракт

Во всем мире среди хронических неинфекционных заболеваний населения значительное место в структуре заболеваемости, смертности, инвалидности продолжают занимать сердечно-сосудистые заболевания, в том числе обусловленные семейной гиперхолестеринемией, приводящей к раннему развитию атеросклеротических изменений и их осложнений с детского возраста. При достаточно хорошей изученности этиологии и патогенеза семейной гиперхолестеринемии в терапевтической и педиатрической практике до настоящего времени актуальными остаются вопросы ранней диагностики, лечения, первичной и вторичной профилактики нарушений липидного обмена на амбулаторном этапе. По-прежнему остается актуальным вопрос отсутствия скрининга на липидный профиль в рамках диспансеризации несовершеннолетних, своевременной верификации диагноза семейная гиперхолестеринемия. Данный клинический случай иллюстрирует быстрое вовлечение в патологический процесс жизненно важных органов (сердца, сосудов) у ребенка при отсутствии фенотипических проявлений гиперхолестеринемии. Демонстрирует, что ранняя диагностика и начало липидснижающей терапии у детей с 10–11 лет позволяет существенно изменить липидный профиль.

Ключевые слова: дети, семейная гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые осложнения.

Для цитирования: Башкина Ольга Александровна – ORCID 0000-0003-4168-4851; Богданьянц Мая Владимировна – ORCID 0000-0002-4130-4006; Иванова Валерия Николаевна – ORCID 0009-0006-7155-7713; Минакова Галина Митрофановна – ORCID 0009-0009-5079-771X; Анисимова Ольга Александровна – ORCID 0009-0003-4421-4852; Сизова Елена Владимировна – ORCID 0009-0008-1885-9362. Случай семейной гиперхолестеринемии в практике врача-педиатра. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):53–59. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0006.

A case of familial hypercholesterolemia in the practice of a pediatrician

© О.А. Bashkina¹, M.V. Bogdan'yants¹, V.N. Ivanova¹, G.M. Minakova², O.A. Anisimova², E.V. Sizova²

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Children's City Polyclinic № 3, Astrakhan, Russia

Abstract

All over the world, among chronic non-communicable diseases of the population, cardiovascular diseases, including those caused by familial hypercholesterolemia, leading to the early development of atherosclerotic changes and their complications from childhood, continue to occupy a significant place in the structure of morbidity, mortality, disability. With a fairly good knowledge of the etiology and pathogenesis of familial hypercholesterolemia, in therapeutic and pediatric practice, the issues of early diagnosis, treatment, primary and secondary prevention of cholesterol metabolism disorders at the outpatient stage remain relevant. The issue of timely verification of the diagnosis of systemic hypercholesterolemia remains relevant, due to the lack of screening for the lipid profile as part of the medical examination of minors. This clinical case illustrates the rapid involvement of vital organs (heart, blood vessels) in the pathological process in systemic hypercholesterolemia in a child. Demonstrates that early diagnosis and initiation of lipid-lowering therapy in children from 10-11 years of age can significantly change the lipid profile.

Keywords: children, familial hypercholesterolemia, cardiovascular complications.

For citation: Bashkina Olga Aleksandrovna – ORCID 0000-0003-4168-4851; Bogdanyants Maya Vladimirovna – ORCID 0000-0002-4130-4006; Ivanova Valeria Nikolaevna – ORCID 0009-0006-7155-7713; Minakova Galina Mitrofanovna – ORCID 0009-0009-5079-771X; Anisimova Olga Aleksandrovna – ORCID 0009-0003-4421-4852; Sizova Elena Vladimirovna – ORCID 0009-0008-1885-9362. A case of familial hypercholesterolemia in the practice of a pediatrician. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):53–59. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0006.

Received/Поступила: 06.07.2023

Review received/Рецензия получена: 03.10.2023

Accepted/Принята в печать: 18.10.2023

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) представляет собой группу наследственно обусловленных моногенных нарушений липидного обмена, чаще всего вызываемых гетеро- или гомозиготными мутациями в генах LDLR, APOB, PCSK9 (аутосомно-доминантные формы), LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, CYP7A1 (аутосомно-рецессивные формы). В результате генетических поломок, aberrаций происходит нарушение липидного обмена, проявляющееся повышенным уровнем общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Это, в свою очередь, становится причиной отложения избыточного холестерина в тканях в виде множественных ксантелазм, ксантом сухожилий, липоидной дуги роговицы, раннего развития и прогрессирования атеросклероза артериальных сосудов, в том числе коронарных и церебральных, даже в раннем детстве [5, 10].

Выделяют три генетических варианта СГХС, связанных с мутациями в гене LDLR, APOB, PCSK9 (2-го и 3-го типа). От 80 до 90% случаев СГХС обусловлены генными мутациями в гене LDLR. Вторая по частоте причина – мутация в гене APOB (5–10%). Мутации в гене PCSK9 являются причиной развития СГХС 3-го типа. На их долю приходится до 5% всех случаев СГХС [1, 2].

Общепринятым является разделение аутосомно-доминантной формы СГХС на гетерозиготную (геСГХС) – наиболее распространенную, с высоким уровнем общего холестерина (ОХ), ХС ЛНП, нормальным уровнем триглицеридов (ТГ), ранней манифестацией ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического поражения головного мозга, атеросклероза сосудов и гомозиготную (гоСГХС), встречающуюся значительно реже геСГХС, но протекающую значительно тяжелее с более высоким уровнем ЛНП и ранними и прогрессирующими атеросклеротическими осложнениями [3, 4].

Случаи СГХС встречаются в клинической практике нередко, так как распространенность генетической мутации как причины гиперлипидемии в общей популяции довольно высока. Во всем мире людей с генетически обусловленной дислипидемией насчитывается более 30 млн человек [13].

На долю СГХС приходится до 5–10% всех случаев гиперхолестеринемии. Согласно результатам зарубежных и отечественных исследований распространенность ГХС существенно различается и составляет 1:250 человек в мире, 1:108 человек в отдельных регионах РФ, 1:160–1:300 человек в Европе, 1:72–1:100 человек в Южной Африке [6, 12].

На распространенную в РФ гетерозиготную форму СГХС приходится в среднем 1:200–1:250



человек в популяции [10]. На долю второй, редко встречаемой формы – гомозиготной, по данным эпидемиологических исследований, проведенных в нескольких субъектах РФ в последние годы, приходится 1:300 тыс. – 1:1 млн человек. Возрастная категория, в которой заболевание встречается чаще всего – взрослые женщины и мужчины в молодом трудоспособном возрасте [6, 9].

Все лица с ГХС относятся к группе риска (высокого или очень высокого) по развитию раннего атеросклероза, прежде всего, инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти. В случае отсутствия лечения в 20% СГХС становится причиной инфаркта миокарда у лиц в возрасте до 45 лет, а у лиц старше 50 лет – более 60% случаев. Каждый второй мужчина с СГХС умирает от инфаркта миокарда в возрасте до 60 лет [7, 10].

Широкая распространенность модифицируемых факторов риска, таких как курение, ожирение, сахарный диабет, гиподинамия, артериальная гипертензия, среди как взрослого, так и детского населения в разы увеличивает риски развития сердечно-сосудистых осложнений при СГХС. В литературе описаны случаи ишемии миокарда у детей двухлетнего возраста с СГХС и снижение продолжительности жизни до 20–30 лет [13, 14].

Выявляемость СГХС в нашей стране относительно ряда других европейских стран низкая, так как отсутствует целенаправленная система раннего биохимического скрининга на дислипидемию в рамках диспансеризации несовершеннолетних в период их воспитания и обучения [14]. Диагноз основывается в первую очередь на оценке фенотипа, т.е. на выявлении клинических признаков СГХС. Учитывая тот факт, что они проявляются значительно позже, чем повышение концентрации ОХ и снижение уровня ЛНП в плазме крови, диагностика существенно запаздывает. Как правило, она проводится после длительного времени от начала заболевания или выявляется случайно при обследовании ребенка по другому поводу, например при госпитализации в стационар, как было в нашем случае, когда назначается биохимический анализ крови, входящий в чекап-профиль по базовой программе исследования в стационаре. В ряде европейских стран наряду со скринингом на аутизм, отравление свинцом, существует универсальный и селективный скрининг на дислипидемию. Селективный скрининг применяется при наличии факторов риска у детей в возрасте 2 лет, при выявлении патологии в 9–10 лет, в 11–14 лет. Универсальный скрининг все дети должны пройти на нарушение липидного профиля в 15–17 лет, 18–21 год или при появлении новых факторов риска [6].

В представленной публикации мы разбираем клинический случай СГХС у девочки-подростка с быстрым вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов (сердца, сосудов), когда раннее начало липидснижающей терапии позволило достичь нормализации липидного профиля,

но в динамике в течение трех лет наблюдения отмечены отдельные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленные ГХС.

Клинический случай

Девочка 2011 г.р. впервые поступила в детское гастроэнтерологическое отделение с жалобами на боли в эпигастральной области, отрыжку, слабость с диагнозом хронический гастродуоденит, поверхностный, обострение, реактивный панкреатит, деформация желчного пузыря. При биохимическом исследовании крови была впервые выявлена ГХС.

Анамнез жизни: ребенок рожден от V беременности II срочных родов, с массой тела 4100,0 гр., ростом 54 см, окружностью головы 37 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Данная беременность протекала на фоне угрозы прерывания, анемии, хронического пиелонефрита, нефроптоза, дефицита веса. В родах однократное тугое обвитие пуповиной шеи плода, умеренное многоводие. Период ранней адаптации протекал без особенностей. Вакцинация в роддоме (БЦЖ, ПГВ). Росла и развивалась соответственно возрасту. На первом году жизни наблюдалась неврологом с диагнозом гипоксически-ишемическая энцефалопатия, синдром двигательных нарушений, синдром гипервозбудимости. Привита по возрасту.

Перенесенные заболевания: частые острые респираторные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, аллергодерматит, ветряная оспа.

Наследственность отягощена по материнской линии: у матери и у бабушки по материнской линии ГХС.

Из анамнеза заболевания

Впервые ГХС выявлена при обследовании ребенка в гастроэнтерологическом отделении в феврале 2019 г. В анализе крови: ОХ – 8,49 ммоль/л, в динамике от марта 2019 г. ОХ – 10,21 ммоль/л. Консультации врача-генетика, детского эндокринолога и кардиолога. Диагноз: чистая (семейная) гиперхолестеринемия. После обследования и лечения в детском кардиологическом отделении областной детской больницы девочка была направлена на консультацию в ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (далее – федеральное учреждение). После чего со 2 по 11.10.2019 г. ребенок находился в детском кардиологическом отделении этого учреждения с диагнозом чистая (семейная) гиперхолестеринемия. Дисфункция синусового узла. Гиперметропия слабой степени ОУ. Ангиопатия сосудов сетчатки по гипотоническому типу ОУ.

Было проведено углубленное лабораторно-инструментальное обследование. В биохимическом анализе крови от 08.10.2019 г. выявлено повышение уровня ОХ до 10,6 ммоль/л, ЛНП – до 7,86 ммоль/л, что соответствовало по критериям

Саймона Брума диагнозу определенная геСГХС (ОХС > 6,7 или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л).

Проведенное углубленное исследование сердечно-сосудистой системы значимых изменений не выявило: отсутствие изменений нарушений ритма и ишемических ST-T по данным ЭКГ от 02.10.2019 г.

По результатам ХМ-ЭКГ от 07.10.2019 г. в ночное время наблюдались незначительная брадикардия, эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям, единичные эпизоды замещающего предсердного ритма, редкие эпизоды синусового ритма.

На ЭхоКС от 02.10.2019 г. – глобальная систолическая и диастолическая функции желудочков не нарушены, полости сердца не расширены, параметры гемодинамики в пределах нормы.

Девочке проведено комплексное лечение: режим общий, основной вариант диеты, кудесан внутрь по 12 кап. 1 раз в сутки, магнелис В6 по 1 таб. 2 раза в сутки внутрь, крестор 2,5 мг в сутки вечером.

Для верификации диагноза, определения мутации гена выполнено генетическое исследование методом таргетного секвенирования (в декабре 2019 г.). Проведен анализ 14 генов. Секвенирование экзона подтвердило наличие мутации гена LDLR. В экзоне 7 гена выявлен вариант с.986G>A в гетерозиготном состоянии. Диагноз: чистая (семейная) гиперхолестеринемия, тип IIa (по классификации ВОЗ), гетерозиготная форма.

В течение 2019-2021 гг. наша пациентка находилась под наблюдением врача-педиатра, кардиолога по месту жительства, соблюдала низкожировую, низкохолестериновую диеты, рекомендации по физической активности, принимала с 08.04.2020 г. розувастатин 7,5 мг/сут (однократно вечером), отрио (эзетрол) 10 мг/сут длительно, убидакаренон (кудесан) по 18 мг (12 кап.) в сут (октябрь-ноябрь), элькар раствор по 300 мг/сут (декабрь-январь), витамин Д 2000 МЕ/сут, Омега-3 ЖК или Нутрилайт Омега-3 по 1 кап/сут по схеме.

В 2021 г. девочка была направлена на повторную консультацию в федеральное учреждение, где обследовалась и лечилась с 5 по 13.04.2021 г. в детском кардиологическом отделении с диагнозом чистая (семейная) гиперхолестеринемия типа IIa, гетерозиготная форма. Липоматоз межпредсердной перегородки (МПП). Дисфункция синусового узла. Предсердная экстрасистолия (редкая, одиночная). Нарушение адаптации QT к частоте сердечных сокращений (ЧСС). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 0 ст.

При обследовании в тот период отмечена положительная динамика липидного профиля: уровень ОХ снизился до 4,8 ммоль/л, ЛВП – 1,46 ммоль/л, ЛНП – 3,28 ммоль/л. Проведены функциональные методы исследования сердечно-сосудистой системы (ССС), которые впервые выявили ряд изменений на ЭКГ, ХМЭКГ, ЭхоКС эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям, замещающего предсердного ритма, липоматоз МПП, нарушение

адаптации QT к ЧСС, транзиторное удлинение интервала QT.

При последующей (третьей) плановой госпитализации в федеральное учреждение с 21 по 29.03.2022 г. по результатам инструментального исследования ССС ранее выявленные изменения на ЭКГ, ХМЭКГ, ЭхоКС стали более значимыми, появились новые изменения и отклонения от нормы: выраженная синусовая тахикардия до 160 уд/мин, трикуспидальная регургитация 1-2 степени, уплотнение основания аорты, значительное удлинение скорректированного QT-интервала, снижение толерантности к физической нагрузке, признаки лабильной систолической артериальной гипертензии днем и стабильной систоло-диастолической гипертензии ночью.

Результаты исследований

Электрокардиография от 21.03.2022 г. – ЭОС вертикальная. Ритм синусовый, ЧСС – 72–82 уд/мин. PQ – 140 мс, QRS – 80 мс, QT – 360 мс, QTc – 402 мс. QT- 360мс QTc- 402мс. НБПНПГ. Нарушение процесса реполяризации в виде сглаженного зубца Т в III отведении, AVF. Стоя: синусовая тахикардия с ЧСС 102-110 уд/мин, PQ – 120 мс, QRS – 80 мс, QT – 340 мс, удлинение интервала QT – 462 мс. НБПНПГ. Ухудшение процесса реполяризации в виде отрицательного зубца Т в III, сглаженного в V3-V6. При физической нагрузке выраженная синусовая тахикардия с ЧСС 150-160 уд/мин, PQ – 140 мс, QRS – 70 мс, QT – 290 мс, QTc – 458 мс. НБПНПГ. Ухудшение процесса реполяризации в виде отрицательного зубца Т в III, AVF, V3-V6. Удлинение интервала QT до 458 мс.

Эхокардиография от 22.03.2022 г.: признаков пороков сердца не выявлено. Уплотнение и неравномерное утолщение МПП (липоматоз МПП). Трикуспидальная регургитация 1-1,5+ Основание аорты несколько уплотнено. Проксимальные сегменты обеих коронарных артерий – на верхней границе нормы. Кровоток не изменен. Размеры полостей сердца в норме. Глобальная систолическая и диастолическая функция миокарда не нарушена. Расчетное давление в легочной артерии 23 мм рт.ст. Перикард без особенностей.

ХМЭКГ от 23.03.2022 г. – зарегистрировано значительное удлинение скорректированного QT-интервала от 450 до 534 мс в течение 13 ч 18 мин, что может являться признаком удлиненного QT-интервала. Наблюдается гиперадаптация QT к ЧСС. Ухудшение процесса реполяризации в виде отрицательного зубца Т на фоне повышения ЧСС.

Нагрузочный тест от 23.03.2022 г. (тредмил-тест, беговая дорожка) – реакция на нагрузку адекватная. Толерантность к физической нагрузке ниже нормы (7,80 METS, 1,4 Вт/кг). При сравнении с исследованием от 08.04.2021 г. выполнила меньший объем работ (7,80 вместо 9,00 METS), в остальном без существенной динамики.



Суточное мониторирование артериального давления от 24.03.2022 г.: регистрируются признаки лабильной систолической артериальной гипертензии днем и стабильной систоло-диастолической гипертензии ночью с повышением индексов времени гипертензии для АД с 41% днем и до 76% ночью, а для АДд – до 63% ночью. Циркадные колебания нарушены для АДс и АДд по типу нон-диппер.

Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцифальных сосудов шеи от 24.03.2022 г. определяется непрямолинейность хода сосудов экстракраниального отдела – гемодинамически незначимая деформация ПА в сегменте V1-3. Признаки дисциркуляции в каротидном бассейне в виде умеренной асимметрии D>S, за счет усиления кровотока по справа ОСА, усиления по ВСА с двух сторон справа больше без изменения тонуса сосудов; в вертебро-базилярном бассейне гемодинамика не изменена, умеренный гипертонус симметрично с двух сторон. Признаки венозной дисциркуляции по ВЯВ справа.

Получены результаты генетического исследования

Полногеномное секвенирование ДНК от 07.09.2022 г.: выявлен вариант с.986G>A в гене LDLR, который приводит к возникновению СГХС 2 типа. Других значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не обнаружено.

По данным клинического осмотра ребенка: вес – 32 кг, рост – 145 см, ИМТ – 14,8 кг/м².

Состояние средней тяжести по основному заболеванию. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы физиологической окраски, чистые, нормальной влажности и эластичности. Ногти не изменены. Видимые слизистые чистые, умеренной влажности. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределён равномерно, отеков и пастозности нет. Мышечная система развита удовлетворительно, тонус мышц нормальный. Периферические лимфоузлы не увеличены, при пальпации подвижные, безболезненные. Дыхание через нос свободное. Форма грудной клетки цилиндрическая. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД – 20 в мин. Область сердца визуально не изменена. Верхушечный толчок в V межреберье слева. Границы относительной сердечной тупости не расширены – правая: по парастернальной линии, левая: на 0,5 см кнутри от среднеключичной линии, верхняя: верхний край III ребра. Тоны сердца ясные, громкие, ритмичные, по левому краю грудины систолический шум. ЧСС – 78 уд/мин. АД – 100/60 мм рт.ст. Зев спокоен, зубы здоровы. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, край закруглен, эластичный. Селезенка не пальпируется. Стул, мочеиспускание в норме. Вторичные половые признаки соответствуют возрасту, сформированы правильно по женскому типу. Общие клинические анализы без патологии.

Биохимический анализ крови от 17.02.2023 г.: ОХ – 5,11 ммоль/л, ЛВП – 1,39 ммоль/л, ЛНП – 3,38 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 3,1, ТГ – 0,74 ммоль/л, билирубин общий – 8,4 мкмоль/л, АЛТ – 12 Ед/л, АСТ – 24 Ед/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л, креатинкиназа – 85 Ед/л, мочевая кислота – 257 мкмоль/л.

Обсуждение

Данный клинический случай наглядно демонстрирует актуальность ранней диагностики СГХС, манифестирующей уже в детском возрасте. Показывает, что своевременная диагностика случаев СГХС у детей позволяет начать патогенетическую терапию и целенаправленную вторичную профилактику заболеваний и патологических состояний со стороны жизненно важных органов и систем, к которым неизбежно приводит гиперхолестеринемия. Непрерывное динамическое клиническое наблюдение, проведение комплексной терапии в течение всего периода наблюдения специалистами детской поликлиники и специализированного федерального учреждения позволили верифицировать диагноз и объективизировать лабораторно-инструментальными методами исследования развитие осложнений у ребенка со стороны сердечно-сосудистой системы – наиболее уязвимой при нарушении липидного обмена. Установлено, что у ребенка манифестировала артериальная гипертензия, развился липоматоз межпредсердной перегородки, отмечены дисфункция синусового узла, снижение толерантности к физической нагрузке, вторичное нарушение адаптации PQ к ЧСС, уплотнение основания аорты.

Ранняя диагностика заболевания у ребенка позволила начать своевременную терапию выявленного заболевания. На фоне проводимого комплексного лечения (гиполипидемическая диета, непрерывная комбинированная липидснижающая терапия статинами (розувастатин в дозе 7,5 мг/сут) и ингибирующий абсорбцию холестерина эзетимиб 10 мг/сут) в период с 2019 по 2022 г.), отмечена положительная динамика уровня общего холестерина и ЛНП. В контрольных биохимических исследованиях крови уровни общего холестерина и ЛНП снизились до нормативных показателей к концу первого года наблюдения и липидснижающей медикаментозной терапии.

Выводы

Заболевание выявлено при комплексном обследовании в специализированном отделении детского стационара. Достоверность диагноза подтверждена на основании клинико-диагностических критериев, генетического исследования, проведенного в специализированном федеральном учреждении, куда был направлен ребенок. Очевидна необходимость дальнейшего обсуждения вопроса

о включении в программу диспансеризации детского населения нашей страны универсального обязательного скрининга на липидный профиль детей с 2-3-летнего возраста. Определение оптимального возраста для обязательного скрининга детей является вопросом выбора с точки зрения оптимизации расходов на его проведение и максимальной диагностической результативности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest or funding.

Список литературы / References

1. Bliznyuk SA, Bubnova MG, Ezbov MV. Familial hypercholesterolemia: current status of the problem, treatment, and prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):247-252. In Russian. (Близнюк С.А., Бубнова М.Г., Езов М.В. Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):247-252). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2532.
2. Emelyanchik VS, Nikulina SYu, Emelyanchik EYu, Protopopov AV. New opportunities for identifying the risk of cardiovascular events in young people: the role of familial hypercholesterolemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):115-120. In Russian. (Емельянчик В.С., Никулина С.Ю., Емельянчик Е.Ю., Протопопов А.В. Новые возможности выявления риска сердечно-сосудистых событий у молодых людей: роль семейной гиперхолестеринемии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):115-120). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5294.
3. Zburba AS, Neumerzhitskaya KA, Skirdenko YuP, Nikolaev NA. The problem of diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in patients with coronary heart disease. Scientific review. *Medical Sciences*. 2019;1:37-42. In Russian. (Журба А.С., Неумержицкая К.А., Скиренко Ю.П., Николаев Н.А. Проблема диагностики и лечения гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у лиц с ишемической болезнью сердца. Научное обозрение. Медицинские науки. 2019;1:37-42).
4. Zafiraki VK, Kosmacheva ED, Luzakova IA, Shul'zhenko IV, Susekov AV. Diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Familial hypercholesterolemia*. 2019;3:11-22. In Russian. (Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Лузакова И.А., Шульженко Л.В., Сусеков А.В. Диагностика и лечение гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Семейная гиперхолестеринемия. 2019;3:11-22). doi: 10.24411/2071-5315-2019-12136.
5. Polunina DA, Strokova TV, Bagaeva ME, Matinyan IA, Vasil'ev PA, Semenova NA. Markers predictors of the development of cardiovascular complications in children with familial hypercholesterolemia. *Dietary Issues*. 2022;12(3):28-37. In Russian. (Полунина Д.А., Строчкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А., Васильев П.А., Семенова Н.А. Маркеры предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у детей с семейной гиперхолестеринемией. Вопросы диетологии. 2022;12(3):28-37). doi: 10.20953/2224-5448-2022-3-28-37.
6. Porfir'eva LA, Opalinskaya IV. Familial hypercholesterolemia: a review of screening, diagnosis and treatment. Collection of scientific works of young scientists and specialists. In 2 parts. Part 1. *Cheboksary*. 2021. In Russian. (Порфирьева Л.А., Опалинская И.В. Семейная гиперхолестеринемия: обзор скрининга, диагностики и лечения: сб. науч. трудов молодых ученых и специалистов в 2 частях. Ч. 1. Чебоксары. 2021).
7. Pshennova VS. Familial hypercholesterolemia. *Russian medical journal*. 2016;22(5):272-276. In Russian. (Пищенко В.С. Семейная гиперхолестеринемия. Российский медицинский журнал. 2016;22(5):272-276). doi: 10.18821/0869-2106-2016-22-5-272-276.
8. Sadykova DI, Galimova LF. Familial hypercholesterolemia in children: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(5):119-123. In Russian. (Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(5):119-123). doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123.
9. Sadykova GI, Galimova LF, Slastnikova ES. Features of the diagnosis of familial hypercholesterolemia in children. *Pediatric pharmacology*. 2020;17(2):124-128. In Russian. (Садыкова Г.И., Галимова Л.Ф., Сластикова Е.С. Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей. Педиатрическая фармакология. 2020;17(2):124-128). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2098>.
10. Khripunova AA, Boeva OI, Dzhanibekova AR, Krasnov AYU, Khripunova IG. Epidemiology and diagnostic features of familial hypercholesterolemia in the Russian population. *Therapy*. 2020;6:147-156. In Russian. (Хрипунова А.А., Боева О.И., Джанибекова А.Р., Краснов А.Ю., Хрипунова И.Г. Эпидемиология и особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии в Российской популяции. Терапия. 2020;6:147-156). doi: 10.18565/therapy.2020.5.147-156.
11. Chubykina UV, Ezbov MV, Rozbkova TA, Tamaeva BM, Sokolov AA, Ershova AI, et al. A five-year follow-up period for patients with homobeterozygous familial hypercholesterolemia in the Renaissance registry. *Atherosclerosis and dyslipidaemia*. 2023;1(50):5-18. In Russian. (Чубыкина У.В., Езов М.В., Рожкова Т.А., Тамаева Б. М., Соколов А.А., Еришова А.И., и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре Ренессанс. Атеросклероз и дислипидемия. 2023;1(50):5-18). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0006.



12. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta analysis. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016461.
13. DeSantes K, Dodge A, Eickboff J, Peterson AL. Improving universal pediatric lipid screening. *J Pediatr*. 2017;188:87-90. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.030.
14. Lurink IK, Hutten BA, Wiegman A. Optimizing Treatment of Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(9):629. doi: 10.1007/s11886-015-0629-1.

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».