

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

Обзоры

Ранняя диагностика атеросклероза и оптимизация профилактики поражения сердечно-сосудистой системы при склеродермии у детей

Использование бемпедоевой кислоты в клинической практике

Оригинальные статьи

Предикторы острого перипроцедурного повреждения миокарда при плановых чрескожных коронарных вмешательствах

Распространенность гиперлипопротеидемии (а) у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска

Достижение целей в ведении пациентов с дислипидемиями в первичном звене здравоохранения: проблемы и решения

Особенности воспалительного ответа моноцитов у пациентов с ранним развитием ИБС

Влияние фиксированных Доз РозУвастатина и эзетимиба на Жёсткость артерий каротидного бассейна (ДРУЖБА)

По итогам симпозиума РКО

Гиполипидемическая терапия в особых ситуациях



АТЕРОСКЛЕРОЗ и ДИСЛИПИДЕМИИ (АиД)

www.noatero.ru

Печатный орган Национального общества по изучению атеросклероза

Выпускается с 2010 года

Подписной индекс 90913

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

№ 3 (56) 2024

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 НОА (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»

**N° 3 (56) 2024****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****A.A. Abdullaev** (Makhachkala)**P. Barter** (Australia)**A.A. Demidov** (Astrakhan)**O.M. Drapkina** (Moscow)**I.V. Dvoriashina** (Arkhangelsk)**S.Ya. Eregin** (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"



КОГДА СТАТИНА НЕДОСТАТОЧНО



Первая комбинация
розувастатина и эзетимиба
в одной капсуле¹

С инструкцией
по медицинскому применению
препарата РОЗУЛИП® ПЛЮС
можно ознакомиться по ссылке:



Первая и единственная
комбинация
аторвастатина и эзетимиба
в одной капсуле²

С инструкцией
по медицинскому применению
препарата ТОРВАЗИН® ПЛЮС
можно ознакомиться по ссылке:



Новый эзетимиб
европейского
качества³

С инструкцией
по медицинскому применению
препарата ЛИПОБОН®
можно ознакомиться по ссылке:



1. Данные IQVIA, октябрь 2019.

2. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d1%8d%d0%b7%d0%b5%d1%82%d0%b8%d0%bc%d0%b8%d0%b1&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0@type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>, Дата доступа: 15.02.2023.

3. Инструкция по применению лекарственного препарата Липобон®. Регистрационное удостоверение ЛП-№(000387)-(PFRU).

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

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 неЛВП 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	<p>+ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 грамм 2 раза в день</p>	<p>ФЕНОФИБРАТ</p> <p>ФЕНОФИБРАТ + СТАТИН предпочтительно в одной таблетке*</p> <p>ИЛИ</p> <p>+ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день</p>	<p>ФЕНОФИБРАТ</p> <p>И</p> <p>+ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день</p>
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 с 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 неЛВП – 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

Содержание

Обзоры

Ранняя диагностика атеросклероза и оптимизация профилактики поражения сердечно-сосудистой системы при склеродермии у детей Ю.С. Богомолова, Г.В. Санталова	5
Использование бемпедоевой кислоты в клинической практике Н.С. Курочкина, М.Ю. Зубарева, Р.А. Артыкова, И.В. Сергиенко	14

Оригинальные статьи

Предикторы острого перипроцедурного повреждения миокарда при плановых чрескожных коронарных вмешательствах Е.О. Налесник, А.Н. Репин	21
Распространенность гиперлипопротеидемии (а) у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска А.А. Кузнецов, Г.С. Маль, В.М. Мануйлов	45
Достижение целей в ведении пациентов с дислипидемиями в первичном звене здравоохранения: проблемы и решения Л.Ф. Бадамшина, В.В. Кашталап, А.С. Воробьев, О.В. Кудрявцева, И.А. Урванцева	52
Особенности воспалительного ответа моноцитов у пациентов с ранним развитием ИБС Т.В. Блохина, Т.В. Кириченко, Ю.В. Маркина, У.С. Хованцева, С.Г. Козлов, И.С. Мельников, С.А. Базанович.....	65
Влияние фиксированных Доз РозУвастагина и эзетимиба на Жёсткость артерий каротидного Бассейна (ДРУЖБА) М.В. Ежов, О.А. Погорелова, Б.М. Тамаева, А.Р. Заирова, М.И. Трипотень, И.А. Алексеева, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова	73

По итогам симпозиума РКО

Гиполипидемическая терапия в особых ситуациях	84
Правила для авторов	100

Contents

Reviews

- The position paper on the role of hypertriglyceridemia in the development of complications of type 2 diabetes mellitus**
Yu.S. Bogomolova, G.V. Santalova 5
- The bempedoic acid in clinical practice**
N.S. Kurochkina, M.Yu. Zubareva, R.A. Artykova, I.V. Sergienko 14

Original Articles

- Predictors of acute periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary interventions**
E.O. Nalesnik, A.N. Repin 21
- Prevalence of hyperlipoproteidemia (a) in patients with very high cardiovascular risk**
A.A. Kuznetsov, G.S. Mal, V.M. Manuilov 45
- Achieving goals in managing dyslipidemia patients in primary care: challenges and solutions**
L.F. Badamshina, V.V. Kashtalap, A.S. Vorobyov, O.V. Kudryavtseva, I.A. Urvantseva 52
- Features of the inflammatory response of monocytes in patients with premature coronary artery disease**
T.V. Blokhina, T.V. Kirichenko, Yu.V. Markina, U.S. Khovantseva, S.G. Kozlov 65
- The effect of fixed dose combination of rosuvastatin and ezetimibe on the arterial stiffness**
M.V. Ezhov, O.A. Pogorelova, B.M. Tamaeva, A.R. Zakirova, M.I. Tripoten, I.A. Alekseeva, A.N. Rogoza,
T.V. Balakhonova 73

Following the symposium RSC

- Lipid-lowering therapy in special situations** 84
- Instructions for authors** 100

Ранняя диагностика атеросклероза и оптимизация профилактики поражения сердечно-сосудистой системы при склеродермии у детей

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0001

© Ю.С. Богомолова, Г.В. Санталова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для цитирования: Богомолова Юлия Сергеевна – ORCID 0009-0000-8825-9815, Санталова Галина Владимировна – ORCID 0000-0002-6078-2361. Ранняя диагностика атеросклероза и оптимизация профилактики поражения сердечно-сосудистой системы при склеродермии у детей. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2024;3(56):5–13. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0001.

Абстракт

Склеродермия является очень важной медико-социальной проблемой. Отмечается рост данного заболевания среди всех возрастных групп. Авторы представили сведения о результатах целого ряда исследований, которые свидетельствуют об изменении липидного профиля больных склеродермией, принимающем атерогенный характер. В связи с этим основное внимание уделено механизмам атеросклеротического процесса, способствующим формированию разного рода осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при данной патологии. Сделана попытка подробного описания патогенеза сосудистых нарушений. Большое внимание отведено роли эндотелиальной дисфункции, имеющей весьма значимое место при склеродермии. Обращено внимание на окислительный стресс, лежащий в основе сосудистых нарушений, как на важное патогенетическое звено не только атеросклероза, но и склеродермии, что объединяет эти заболевания. Дисфункция эндотелия, выявляемая как при склеродермии, так и при других ревматических заболеваниях, может формироваться уже на ранних стадиях болезни и представлять угрозу в отношении сердечно-сосудистой патологии, даже такой как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. В обзоре представлены сведения о роли хронического воспаления при ревматических заболеваниях в образовании атеросклеротических бляшек. Рассматривается связь патогенеза основных компонентов метаболического синдрома и формирования дисфункции эндотелия, обуславливающей стимуляцию фиброобразования. Анализ представленных сведений об атерогенных сдвигах при склеродермии позволяет сделать вывод о необходимости настороженности врачей в отношении возможных сердечно-сосудистых рисков уже на ранних этапах заболевания.

Ключевые слова: склеродермия, атеросклероз, дислипидемия, сердечно-сосудистые осложнения.

Early diagnosis of atherosclerosis and optimization of prevention of damage to the cardiovascular system in scleroderma in children

Yu.S. Bogomolova, G.V. Santalova

«Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Samara, Russia

For citation: Bogomolova Yuliya Sergeevna – ORCID 0009-0000-8825-9815, Santalova Galina Vladimirovna – ORCID 0000-0002-6078-2361. Early diagnosis of atherosclerosis and optimization of prevention of damage to the cardiovascular system in scleroderma in children. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2024;3(56):5–13. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0001.

Abstract.

Scleroderma is a very important medical and social problem. There is an increase in this disease among all age groups. The authors presented information on the results of a number of studies that indicate a change in the lipid profile of patients with scleroderma, which takes on an atherogenic character. In this regard, the main attention is paid to the mechanisms of the atherosclerotic process, contributing to the formation of various complications from the cardiovascular system in this pathology. An attempt has been made to describe in detail the pathogenesis of vascular disorders. Much attention is paid to the role of endothelial dysfunction, which has a very significant place in scleroderma. Attention is drawn to oxidative stress, which underlies vascular disorders, as an important pathogenetic link not only of atherosclerosis, but also of scleroderma, which unites these diseases. Endothelial dysfunction, detected both in scleroderma and other rheumatic diseases, can form already in the early stages of the disease and pose a threat to cardiovascular pathology, even such as myocardial infarction, acute cerebrovascular accident. The review provides information on the role of chronic inflammation in rheumatic diseases in the formation of atherosclerotic plaques. The connection between the pathogenesis of the main components of the metabolic syndrome and the formation of endothelial dysfunction, which causes the stimulation of fibrosis, is considered. An analysis of the presented information on atherogenic shifts in scleroderma allows us to conclude that doctors need to be wary of possible cardiovascular risks already in the early stages of the disease.

Keywords: Scleroderma, atherosclerosis, dyslipidemia, cardiovascular events.

Received/Поступила: 11.03.2024

Review received/Рецензия получена: 13.03.2024

Accepted/Принята в печать: 01.07.2024

Склеродермия относится к редким заболеваниям соединительной ткани. В основе лежат аутоиммунные нарушения, васкулопатия и фиброз. Склеродермия встречается в любом возрасте, даже у детей раннего возраста, но чаще среди женщин (соотношение женщин и мужчин – 7:1) после 40 лет. Смертельные исходы регистрируются в 1,4-5,4 случая на 1 млн населения в год [1]. Отмечается тенденция к распространению болезней соединительной ткани, к которым относится и склеродермия. Так, если в РФ в 2020 г. число взрослых больных составляло 17 360,5 тыс., человек, в 2021 г. – 17 667,7 тыс., то в 2022 г. – 18 864,1 тыс. человек [2]. К сожалению, такая же тенденция наблюдается и среди детей

и подростков: в 2020 г. среди детей от 0 до 14 лет зарегистрировано 604,7 тыс. случаев склеродермии, в 2021 г. – 644,2 тыс., в 2022 г. – 660,0 тыс. случаев [3].

Выделяют системную (ССД) и локализованную склеродермию. При системной склеродермии поражается не только кожа, но и костно-суставная система, внутренние органы (легкие, сердце, почки, пищеварительный тракт), сосуды с характерным дебютом в виде синдрома Рейно. Эта форма отличается прогрессирующим характером течения. Для локализованной склеродермии характерен фиброз и отсутствие органной патологии [4].

Этиология данного заболевания остается окончательно неизвестной. Генетические факторы рассматриваются как предрасполагающие к развитию склеродермии и обуславливающие особенности ее течения [5].

Основным патогенетическим звеном ССД является нарушение процессов микроциркуляции, которое носит генерализованный характер.

В результате усиленной выработки антител и активации клеточного иммунитета происходит повреждение эндотелия сосудистой стенки. Это характеризует начало патологического процесса при данном заболевании. Поражение на уровне микроциркуляторного русла сопровождается образованием микротромбов за счет активации тромбоцитарной коагуляции; гиперплазией интимы мелких артериол, приводящей к стенозированию просвета сосудов, развитию тканевой гипоксии. В результате формируется хроническая ишемия пораженных органов [6].

Представляют интерес результаты исследований, свидетельствующих о том, что при склеродермии изменяется липидный профиль, принимающий атерогенный характер, возникает субклиническое течение атеросклероза, чаще, чем в общей популяции, наблюдается метаболический синдром; отмечается и повышенный риск поражения сердечно-сосудистой системы [7]. Известно, что разные типы гиперлипидемии могут быть факторами сердечно-сосудистого риска в результате нарушения пассивно-эластических качеств артерий, возникновения атером и повышения артериального давления [8-10]. Имеются сведения о летальных исходах при склеродермии, связанных с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленными атеросклеротическим процессом [11]. Вызывает интерес возможность субклинического течения атеросклероза при склеродермии, на фоне которого также возможны случаи фатальных сердечно-сосудистых осложнений [12]. Эти факты объясняют необходимость осторожности в отношении атеросклероза и поражения коронарных сосудов при склеродермии у пациентов любого возраста [13-15].

Цель обзора – представить сведения об атерогенных процессах при склеродермии для их ранней диагностики и оптимизации профилактики поражения сердечно-сосудистой системы у детей.

Для достижения поставленной цели был проведен анализ 48 источников иностранной литературы и 15 публикаций отечественных авторов.

Патогенез сосудистых нарушений при склеродермии

При склеродермии происходят морфологические изменения в интимах сосудов, эндотелиальных и гладкомышечных клетках в виде пролиферации.

Кроме этого, отмечается деструкция внутренней эластической пластинки и трансмуральная инфильтрация сосудистой стенки [16]. Обычная гистология позволяет визуализировать патофизиологические изменения при склеродермии. Сначала возникает отек эндотелиальных клеток, далее образуется лимфогистиоцитарный воспалительный инфильтрат вокруг пораженных сосудов. Следующим этапом происходит плотное отложение внеклеточного матрикса с активированными миофибробластами и гомогенизированными пучками коллагена. Данные изменения приводят к повышенной экспрессии белков адгезии и цитокинов, которые активируют моноциты для последующей их адгезии к поверхности эндотелия, что имеет схожесть с патогенезом атеросклероза. Такой процесс, как увеличение активности и агрегации тромбоцитов, высвобождение из них гранул веществ с проатерогенными и провоспалительными свойствами, облегчает проникновение моноцитов в субэндотелий. Проатерогенный эффект на фоне обозначенных реакций обеспечивается усиленным проникновением липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в интиму; воспалительная реакция в сосудистой стенке – взаимодействием ЛНП с протеогликанами, способствующим образованию окисленных форм, которые и поддерживают эту реакцию в сосудистой стенке за счет токсических свойств [17]. При склеродермии происходит полная потеря капилляров, в результате повреждающего действия хронической гипоксии и воздействия активных форм кислорода. У 43% пациентов помимо трансформации микрососудистого русла происходят изменения сосудов среднего калибра, которые являются результатом атеросклероза [18]. Рабочей группой J.P. Ioannidis проводился метаанализ, на основании которого были получены сведения о летальных исходах от сердечно-сосудистых осложнений при системной склеродермии, причиной чего был прогрессирующий атеросклероз. Частота таких исходов составила 28% от общего количества смертельных исходов при данной форме заболевания [11]. Весьма значимой представляется роль растворимых адгезионных молекул сыворотки в плане их влияния на метаболизм самого эндотелия. Их уровень значительно повышается при склеродермии [19, 20]. Молекулы клеточной адгезии – это гетерогенная группа белков (селектины, интегрины, кадгерины, иммуноглобулиноподобные белки, протеогликаны), обладающих многообразными функциями:

- обеспечение механического взаимодействия клеток друг с другом, обеспечение взаимодействия клеток с компонентами внеклеточного матрикса,
- участие во взаимодействии форменных элементов крови с эндотелиальными клетками (например, ICAM-1 и VCAM участвуют в процессе адгезии моноцитов к эндотелию),
- влияние на метаболизм самого эндотелия [21].

Можно выделить наиболее значимые молекулы клеточной адгезии с учетом их участия в процессе воспаления и активации эндотелия: растворимый эндотелиальный селектин (s-E-selectin), растворимая форма молекулы адгезии эндотелия сосудов 1-го типа (sVCAM-1), молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) [22]. В физиологических условиях не происходит экспрессии молекулы адгезии эндотелиальными клетками. В частности, такие молекулы как ICAM-1 и VCAM-1 могут или не выявляться, или отсутствовать. Только под воздействием факторов, активирующих эндотелий, к которым относятся и провоспалительные цитокины, концентрация этих молекул увеличивается на поверхности эндотелиальных клеток [23-25]. По данным Yamamoto T, et al., при склеродермии значительно повышается активность, ИЛ-1, ИЛ-4 и ФНО-альфа, под воздействием которых усиливается синтез ICAM-1, VCAM и E-селектина [19, 20]. Расположение молекул несколько разное. Так, ICAM-1 локализуется на поверхности и фибробластов и эндотелиальных клеток; VCAM-1 – только на поверхности эндотелиальных клеток. При изучении уровня VCAM-1, было отмечено, что он повышается в зависимости от формы склеродермии: на 25% – при ограниченной склеродермии и на 19% – при распространенной [19, 20]. Среди клеточных адгезионных молекул ведущая роль в патогенезе атеросклеротического поражения принадлежит sVCAM. Повышение уровня данной молекулы имело прямую корреляцию с повышением смертности от сердечно-сосудистых причин у больных коронарной болезнью сердца [26]. При склеродермии также снижается выработка эндотелием NO, в результате чего происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8). Известно, что NO при нормальном уровне способен подавлять индуцируемую цитокинами активацию эндотелиальных клеток, адгезию моноцитов и высвобождение эндотелиальными клетками ИЛ-6 и ИЛ-8. ИЛ-6 оказывает значимое влияние на метаболизм липидов, снижая концентрацию аполипопротеидов А1, А2, В, уровень ХС за счет уменьшения концентрации ХС ЛВП и ХС ЛНП, повышения уровня ТГ [27, 28]. Известно, что летальность от сердечно-сосудистых событий повышается на 2%, при снижении уровня ХС ЛВП – на 1% [29] и отмечается положительная корреляция сниженного уровня ХС ЛВП с активностью воспаления [30]. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует экспрессию рецепторов к липопротеидам очень низкой плотности в тканях разных органов, например в тканях сердца, печени, жировой ткани [27, 28]. Снижение уровня NO приводит к вазоконстрикции и усилению агрегации тромбоцитов; эндотелиальные клетки становятся более восприимчивыми к окислительному повреждению [31]. Таким образом, формирующийся окислительный стресс лежит в основе сосудистых нарушений не только при АС, но и при склеродермии, что является важным

патогенетическим звеном, объединяющим эти заболевания. Окислительный стресс – это процесс, при котором происходит дисбаланс между образованием активных форм кислорода (АФК) и активностью антиоксидантных систем организма в сторону увеличения окисленных форм кислорода [32-34]. При этом известно, что синтез АФК относится к очень важному процессу в патогенезе склеродермии [35], т.к. их избыточное количество может приводить к повреждению эндотелиальных клеток, повышенной активации тромбоцитов, в результате которой происходит более интенсивная выработка молекул адгезии или секреция провоспалительных и профиброгенных цитокинов, таких как TGF- β . В условиях избыточного образования кислородных радикалов повреждается структура клеток, усиливается пролиферация фибробластов кожи, синтез коллагена. Логично предположить, что при этом создаются условия, в которых фибробласты приобретают профибротические свойства, в частности, при склеродермии [35]. Уровень АФК может увеличиваться под воздействием некоторых провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , роль которых при склеродермии уже рассматривалась [33, 34]. Формирование атеросклеротических бляшек под воздействием АФК происходит на фоне индукции ими пролиферации гладкомышечных клеток стенок сосудов и апоптоза эндотелиальных клеток [33, 34]. TGF- β и опосредованные действием TGF- β медиаторы индуцируют синтез эндотелиальными клетками эндотелина-1 (ЭТ-1), что является еще одним фактом, свидетельствующим об эндотелиальной дисфункции при склеродермии. При этом происходит выраженная вазоконстрикция, нарушение эластичности сосудов за счет сокращения и пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов: усиливается процесс фиброобразования. Генез васкулопатий при нарушении в системе ЭТ-1 созвучен с таковым при АС [36-38]. Следует учитывать, что дисфункция эндотелия, выявляемая при ревматических болезнях (РБ), формируется уже на ранних стадиях заболевания независимо и наличия факторов риска сердечно-сосудистой патологии [39]. В патогенезе склеродермии важное значение отводят повышению различных растворимых маркеров эндотелиальной дисфункции, среди которых особенно выделяют асимметричный диметиларгинин (АДМА), т.к. он принимает участие в процессах повреждения сосудистой стенки. Реализация такого повреждения связана с ингибированием синтеза NO [40]. Еще одним важным влиянием АДМА на сосудистую стенку и эндотелий можно назвать увеличение экспрессии адгезионных молекул, адгезию лейкоцитов и индукцию провоспалительных цитокинов [41, 42].

С повышением сывороточной концентрации АДМА связаны и нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, увеличение толщины комплекса интима-медиа, риск развития инсульта, инфаркта

миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [43, 44]. У пациентов с ревматологическими заболеваниями субклинические формы атеросклероза (эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа (КИМ), увеличение уровня коронарного кальция, тенденция к повышению индекса атерогенности, повышение риска метаболического синдрома) выявляются гораздо чаще, чем в общей популяции [45, 46]. Субклиническим считается бессимптомное атеросклеротическое поражение, когда формирование атеросклеротических бляшек находится на начальной стадии и степень сужения кровеносных сосудов не достигает гемодинамической значимости. Тем не менее дестабилизация асимптомных, гемодинамически не значимых атеросклеротических бляшек (АСБ) может стать причиной инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или даже внезапной смерти. Поскольку в реальной клинической практике оценка стабильности АСБ затруднена, необходимо учитывать сам факт наличия субклинического течения атеросклеротического процесса в стратификации риска больных [47]. Любое хроническое воспаление, даже при его субклиническом течении, играет важную роль в патогенезе атеросклероза на всех стадиях его развития [48]. Высокую частоту атеросклеротических изменений при склеродермии отмечают Hettema ME, et al.: поражение сонных артерий – у 40%, эндотелиальная дисфункция – у 76,4% пациентов [49]. Участие воспаления в образовании АСБ подтверждается повышением таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, белки теплового шока. Уязвимые атеросклеротические бляшки, которые имеют значительное липидное ядро, обилие макрофагов и тонкую фиброзную покрышку, становятся мишенью воспаления [50]. В результатах проводимых проспективных когортных исследований (более 50) приведены сведения о взаимосвязи между повышенным С-реактивным белком и будущим риском сердечно-сосудистых катастроф [51]. СРБ стимулирует продукцию цитокинов и молекул адгезии, оказывает прямое проатерогенное действие на сосудистую стенку [52]. СРБ при склеродермии отражает выраженность иммуновоспалительного процесса, а также имеет корреляцию с маркерами Т-клеточной активации, и рассматривается в качестве показателя активности болезни и фактора кардиоваскулярного риска [52]. Хроническое воспаление, как составляющая часть ревматических заболеваний, может приводить к ускорению образования АСБ как через прямое воздействие на стенки, так и косвенно, путем влияния на липидный профиль.

Метаболический синдром при склеродермии

В настоящее время метаболический синдром (МС) является актуальной проблемой и включает

в себя комплекс состояний, характеризующихся общими звеньями патогенеза. К МС относят: увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, гиперинсулинемию, нарушение углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию [53, 54]. Висцеральная жировая ткань обладает выраженной нейрогуморальной активностью [55]. На ряду с активацией симпатoadrenalовой системы под ее влиянием происходит выработка большого количества биологически активных веществ, воспалительных маркеров, а также активных форм кислорода. Развивается инсулинорезистентность, происходит активация ренин-ангиотензиновой системы, что в конечном итоге приводит к формированию дисфункции эндотелия, нарушению кровотока на уровне микроциркуляторного русла с развитием воспалительных сдвигов, которые приводят к стимуляции фиброобразования. Таким образом, данные звенья патогенеза не только лежат в основе поражения сердечно-сосудистой системы, но и определяют другую коморбидную патологию, включая заболевания кожи, в частности склеродермию [55, 56]. Фактор некроза опухоли- α , окислительный стресс – провоспалительные маркеры, принимающие участие в патогенезе не только метаболического синдрома, но и многих аутоиммунных и воспалительных заболеваний кожи (например псориаза, склеродермии) [56]. Таким образом, можно говорить о наличии общих звеньев патогенеза аутоиммунных заболеваний кожи и МС [51]. МС, как известно, кроме висцерального ожирения характеризуется и артериальной гипертензией. У 52,3% пациентов со склеродермией встречается артериальная гипертензия. Имеется прямая корреляция между повышением среднесуточного АД, индексами нагрузки давлением, недостаточной степенью ночного снижения АД и степенью активности заболевания у пациентов со склеродермией [57]. Важной причиной неблагоприятного прогноза ССЗ является увеличенное систолическое АД. К возникновению артериальной гипертензии приводит увеличение артериальной жесткости, что проявляется утолщением КИМ. Эти процессы приводят к сужению просвета артерий, эндотелиальной дисфункции, а также к гиперплазии гладкомышечных клеток, увеличению количества коллагена и снижению содержания эластина [58]. Также компонентом МС является гиперинсулинемия, на фоне которой повышается активность симпатoadrenalовой системы (САС) и вызванное катехоламинами усиленное образование свободных радикалов, повышается продукция эндотелием эндотелина-1, тромбксана А-2, обладающих вазоконстрикторным действием, снижается синтез оксида азота и простаглицлина, оказывающих сосудорасширяющее действие. Инсулин стимулирует локальную ренин-ангиотензиновую систему сосудов, вызывая тем самым рост и пролиферацию гладкомышечных

клеток, способствуя развитию процессов ремоделирования, которые включают гипертрофию мышечной оболочки сосудов, уменьшение внутреннего диаметра. Перечисленные изменения являются факторами нарушения микроциркуляции и стабилизации повышенного уровня АД [59].

Обсуждение

Согласно современным представлениям, отмечается тенденция к росту числа больных разного возраста, страдающих склеродермией. Это заболевание, подобно таким серьезным патологиям, как СД 2 типа, хроническая болезнь почек, гипотиреоз и др., может сопровождаться развитием дислипидемии. Атерогенный профиль липидного обмена у больных склеродермией является угрозой развития сердечных заболеваний, приводящих в ряде случаев даже к смертельному исходу. Этот факт объясняет необходимость настороженности врачей, особенно педиатров, ревматологов и детских кардиологов в отношении атеросклероза. В литературе представлено достаточно сведений, свидетельствующих об общности патогенетических механизмов развития атеросклероза и склеродермии, использование которых позволит существенным образом снизить вероятность возникновения кардиоваскулярных осложнений. Вместе с тем отсутствие стратификации детей и подростков со склеродермией по возможному развитию атеросклероза с учетом факторов риска затрудняет его раннюю диагностику.

Заключение

Таким образом, существует ассоциация склеродермии с повышенным сердечно-сосудистым риском. Важно своевременно выявлять предикторы атеросклеротических проявлений. Проведено много исследований [5, 12, 45, 46, 49], доказывающих связь склеродермии с развитием гипертонической болезни, ОИМ и другими патологиями сердечно-сосудистой системы. Но мало работ, которые изучают васкулопатию и липидный спектр у детей со склеродермией и взаимосвязь между данными процессами и рисками ССЗ. Профилактика ССЗ на раннем этапе позволит избежать фатальных ССО во взрослом возрасте.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список литературы / References

1. Penin IN. Features of damage to the microcirculatory bed in systemic scleroderma: diss... c.m.s. St. Petersburg, 2021. In Russian. (Пенин И.Н. Особенности поражения микроциркуляторного русла при системной склеродермии: дисс. к.м.н. СПб, 2021).
2. Morbidity of the population by main classes, groups and individual diseases / SM Okladnikov, SYu Nikitina, GA Alexandrova, RR Akhmetzyanova eds. In: Healthcare in Russia 2023: stat. coll. M.: Rosstat, 2023. P. 69-70. In Russian. (Заболееваемость населения по основным классам, группам и отдельным болезням. / под ред. С.М. Окладникова, С.Ю. Никитиной, Г.А. Александровой, Р.Р. Ахметзяновой. В кн.: Здравоохранение в России 2023: стат. сб. М.: Росстат, 2023. С. 32-33.)
3. The state of health of children aged 0-14 years / SM Okladnikov, SYu Nikitina, GA Alexandrova, RR Akhmetzyanova eds. In: Healthcare in Russia 2023: stat. coll. M.: Rosstat, 2023. P. 69-70. In Russian. (Состояние здоровья детей в возрасте 0-14 лет / под ред. С.М. Окладникова, С.Ю. Никитиной, Г.А. Александровой, Р.Р. Ахметзяновой. В кн.: Здравоохранение в России 2023: стат. сб. М.: Росстат, 2023. С. 69-70).
4. Clunie G, Wilkinson N, Nikiphorou E, Jadon D. Systemic scleroderma and related diseases. In: Rheumatology. The Oxford Handbook. AM Lila ed. M.: GEOTAR-Media, 2022. P. 610-611. In Russian. (Клуни Г., Уилкинсон Н., Никифору Е., Джейдон Д. Системная склеродермия и связанные заболевания. В кн.: редактор. Ревматология. Оксфордский справочник / под ред. А.М. Лилы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. С. 610-611).
5. Mazurov VI. Systemic scleroderma. In: Diffuse connective tissue diseases: a guide for doctors. M.: SIMK, 2011. 248 p. In Russian. (Мазуров В.И. Системная склеродермия. В кн.: Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей. М.: Специальное издательство медицинских книг (СИМК), 2011. 248 с.).
6. Herrick AL. Raynaud's phenomenon. J Scleroderma Relat Dis. 2019;4(2):89-101. doi: 10.1177/2397198319826467.
7. Peralta-Amaro AL, Cruz-Domínguez MP, Olvera-Acevedo A, Vera-Lastra OL. Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in system sclerosis. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53(4):476-483.

8. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(9):2070-2075. doi: 10.1161/01.atv.20.9.2070.
9. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, Mullen MJ, Donald AE, Seymour CA, Deanfield JE. Cholesterol and arterial distensibility in the first decade of life: a population-based study. *Circulation.* 2000;101(13):1533-1538. doi: 10.1161/01.cir.101.13.1533.
10. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Lacorte JM, Clement K, Bonnet D, et al. Influence of polymorphisms in candidate genes on early vascular alterations in obese children. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(1):10-18. doi: 10.1016/j.acvd.2009.10.001.
11. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger Jr TA, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118(1):2-10. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.04.031.
12. Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):188-193. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202007.
13. Toth PP, Shaya GE, Leucker TM, Jones SR, Marthin SS. Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond. *Trends Cardiovasc Med.* 2022;32(4):181-194. doi: 10.1016/j.tcm.2021.04.002.
14. Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med.* 2009;122(1 Suppl):S3-S14. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.10.013.
15. Koskinas K, Chatzizisis Y, Baker A, Papafaklis MI, Coskun AU, Jarolim P, et al. Synergistic effect of local endothelial shear stress and systemic hypercholesterolemia on coronary atherosclerotic plaque progression and composition in pigs. *Int J Cardiol.* 2013;169(6):394-401. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.021.
16. Muller-Ladner U, Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1902026. doi: 10.1183/13993003.02026-2019.
17. Gutiérrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34(41):3175-3181. doi: 10.1093/eurheartj/ehb351.
18. Tartar DM, Chung L, Fiorentino D. Clinical significance of autoantibodies in dermatomyositis and systemic sclerosis. *Clin Dermatol.* 2018;36(4):508-524. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.008.
19. Ito T, Miura T, Mori T, Yamamoto T. Pediatric-onset solitary morphea profunda. *Int J Dermatol.* 2021;60(3):e116-e117. doi: 10.1111/ijd.15078.
20. Asano Y, Fujimoto M, Isbikawa O, Sato S, Ibn H, Jinnin M, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma. *J Dermatol.* 2018;45(7):755-780. doi: 10.1111/1346-8138.14161.
21. Moskalets OV. Cell adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. *RMJ.* 2018;2:21-25. In Russian. (Москалец О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. *PMJ.* 2018;2:21-25. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25).
22. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Rev Pathol.* 2011;6:509-537. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130312.
23. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592(7855):524-533. doi: 10.1038/s41586-021-03392-8.
24. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand.* 2001;173(1):35-43. doi: 10.1046/j.1365-201X.2001.00882.x.
25. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Ann Rev Immunol.* 2009;27:165-197. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132620.
26. Elsbamy HA, Ibrahim SE, Farouk HM, Moustafa AA, Aly IM, Osman WM. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: new insights. *Eur J Dermatol.* 2011;21(5):686-690. doi: 10.1684/ejd.2011.1423.
27. Antipova VN, Goncharova LN. Atherosclerosis and cardiovascular risk in rheumatic diseases. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal.* 2018;3:8-13. In Russian. (Антипова В.Н., Гончарова Л.Н. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск при ревматических заболеваниях. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2018;3:8-13. doi: 10.23648/UMBJ.2018.31.17210).
28. George MJ, Kleveland O, Garcia-Hernandez J, Palmén J, Hingorani AD, Casas JP, et al. Novel Insights Into the Effects of Interleukin 6 Antagonism in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Employing the SOMAscan Proteomics Platform. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(12):e015628. doi: 10.1161/JAHA.119.015628.
29. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1301-1308. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204715.
30. Udachkina HV, Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, Markelova EI, Lukina GV, et al. Calcification of coronary arteries in early rheumatoid arthritis prior to anti-rheumatic therapy. *Rheumatol Int.* 2018;38(2):211-217. doi: 10.1007/s00296-017-3860-9.

31. Berk BC, Abe JI, Min W, Surapisitchat J, Yan C. Endothelial atheroprotective and anti-inflammatory mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;947:93-111. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03932.x.
32. Yang X, Li Y, Li Y, Ren X, Zhang X, Hu D, et al. Oxidative stress-mediated atherosclerosis: mechanisms and therapies. *Frontiers Physiol.* 2017;23(8):600. doi: 10.3389/fphys.2017.00600.
33. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular Pharmacology.* 2018;100:1-19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
34. Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Novel insights in the metabolic syndrome-induced oxidative stress and inflammation-mediated atherosclerosis. *Curr Cardiol Rev.* 2018;14(1):4-14. doi: 10.2174/1573403X13666171009112250.
35. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Sambo P, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;22,354(25):2667-2676. doi: 10.1056/NEJMoa052955.
36. Shi-Wen X, Racanelli M, Ali A, Simon A, Quesnel K, Stratton RJ, Leask A. Verteporfin inhibits the persistent fibrotic phenotype of lesional scleroderma dermal fibroblasts. *J Cell Commun Signal.* 2021;15(1):71-80. doi: 10.1007/s12079-020-00596-x.
37. Starovoitova MN, Desinova OV. Therapy of digital ulcers in patients with systemic scleroderma. *Scientific and practical rheumatology.* 2018;56(6):777-781. In Russian. (Старовойтова М.Н., Десинова О.В. Терапия дигитальных язв у больных системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(6):777-781. doi: 10.14412/1995-4484-2018-777-781).
38. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(1):101474. doi: 10.1016/j.berh.2019.101474.
39. Shevchenko AV, Prokofiev VF, Korolev MA, Omelchenko VO, Kononenkov VI. Polymorphism of genes of endothelial dysfunction, coactivators of mitochondrial biogenesis and plasminogenplasmin system in the development of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. *Scientific and practical rheumatology.* 2018;56(1):55-59. In Russian. (Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Королев М.А., Омельченко В.О., Кононенко В.И. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции, коактиваторов митохондриального биогенеза и плазминогенплазминовой системы в развитии кардиоваскулярных осложнений при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 6(1):55-59).
40. Yuan Q, Bai YP, Shi RZ, Liu SY, Chen XM, Chen L, et al. Regulation of endothelial progenitor cell differentiation and function by dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 in an asymmetric dimethylarginine-independent manner. *Cell Biol Int.* 2014;38(9):1013-1022. doi: 10.1002/cbin.10288.
41. Siervo M, Corander M, Stranges S, Bluck L. Post-challenge hyperglycaemia, nitric oxide production and endothelial dysfunction: the putative role of asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(1):1-10. doi: 10.1016/j.numecd.2010.10.003.
42. Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P, Antonopoulos A, Warrick N, Van-Assche T, et al. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2009;30(9):1142-1150. doi: 10.1093/eurheartj/ehp061.
43. Surdacki A, Martens-Lobenboffer J, Wloch A, Gluszko P, Rakowski T, Dubiel JS, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine is related to anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis of short duration. *Metabolism.* 2009;58(3):316-318. doi: 10.1016/j.metabol.2008.10.002.
44. Maslyansky AL, Zvartau NE, Kolesova EP, Kozlenok AV, Vasilyeva IM, Mazurov VI, et al. Subclinical Damage of the Cardiovascular System in Patients with Rheumatological Diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;5(121):93-100. In Russian. (Маслянский А.Л., Звартау Н.Э., Колесова Е.П., Козленок А.В., Васильева Е.Ю., Мазуров В.И. и др. Субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы у больных ревматологическими заболеваниями. *Российский кардиологический журнал.* 2015;5(121):93-100. doi: 10.15829/1560-4071-2015-05-93-100).
45. Dessein PH, Solomon A, Hollan I. Metabolic abnormalities in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(5):901-915. doi: 10.1016/j.berh.2016.10.001.
46. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, Fragiadaki K, Kitas GD, Sfikakis PP. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(6):934-939. doi: 10.1093/rheumatology/kew506.
47. Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, Sergienko IV, Drapkina OM, Semenova AE, Urazalina SZh. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2012;11(3):82-86. In Russian. (Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Драпкина О.М., Семенова А.Е., Уразалина С.Ж. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11(3):82-86. doi: 10.15829/1728-8800-2012-3-82-86).
48. Szekanez Z, Besenyei T, Szentpetery A, Koch AE. VAngiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(3):299-306. doi: 10.1097/BOR.0b013e328337c95a.

49. Hetteema ME, Bootsma H, Kallenbrg CGM. *Macrovascular disease and atherosclerosis in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):578-583. doi: 10.1093/rheumatology/ken078.
50. Spançlı LG, Bonanno E, Sanjorgi G, Mauriello A. *Role of inflammation in atherosclerosis. J Nucl Med*. 2007;48(11):1800-1815. doi: 10.2967/jnumed.107.038661.
51. Shapiro MD, Fazio S. *From Lipids to Inflammation: New Approaches to Reducing Atherosclerotic Risk. Circ Res*. 2016;118(4):732-749. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306471.
52. Barnes EV, Narain S, Naranjo A, Shuster J, Segal MS, Sobel ES, et al. *High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. Lupus*. 2005;14(8):576-582. doi: 10.1191/0961203305lu21570a.
53. Poroshina LA. *Optimization of treatment of focal scleroderma associated with metabolic syndrome. Health and environmental issues*. 2023;20(2):59-64. In Russian. (Порошина Л.А. Оптимизация лечения очаговой склеродермии, ассоциированной с метаболическим синдромом. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(2):59-64). doi: 10.51523/2708-6011.2023-20-2-08).
54. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. *Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215-225. doi: 10.1177/1753944717711379.
55. Stefanadi EC, Dimitrakakis G, Antoniou CK, Challengomas D, Punjabi N, Punjabi S, et al. *Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:9. doi: 10.1186/s13098-018-0311-z.
56. Czarnowicki T, Gonzalez J, Bonifacio KM, Sbemer A, Xiangyu P, Krueger JG, et al. *Diverse activation and differentiation of multiple B-cell subsets in patients with atopic dermatitis but not in patients with psoriasis. J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):118-129.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.027.
57. Shilkina NP, Yunonin HER, Butusova SV, Mikhailova EV, Vinogradov AA. *Endothelial Damage And Daily Blood Pressure Profile In Rheumatoid Arthritis. Therapeutic Archive*. 2019;81(5):89-95. In Russian. (Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Бутусова С.В., Михайлова Э.В., Виноградов А.А. Повреждение эндотелия и суточный профиль артериального давления при ревматоидном артрите. Терапевтический архив. 2019;81(5):89-95). doi: 10.26442/00403660.2019.05.000052.
58. Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, Volkova AV, Nasonov EL. *The relationship of cardiovascular risk factors with arterial wall rigidity in women with high rheumatoid arthritis activity. Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2012;8(6):756-765. In Russian. (Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимов А.Н., Волкова А.В., Насонов Е.Л. Взаимосвязь кардиоваскулярных факторов риска с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(6):756-765).
59. Ginzburg EB, Sosnova EA. *Lipid peroxidation and the development of metabolic syndrome. Archive of Obstetrics and Gynecology n.a. VF Snegirev*. 2015;2(4):36-37. In Russian. (Гинзбург Е.Б., Соснова Е.А. Перекисное окисление липидов и развитие метаболического синдрома. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015;2(4):36-37).

Использование бемпедоевой кислоты в клинической практике

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0002

© Н.С. Курочкина¹, М.Ю. Зубарева¹, Р.А. Артыкова², И.В. Сергиенко¹

¹ ФГБУ НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва

² Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Для цитирования: Курочкина Наталья Сергеевна – ORCID 000-0001-8126-1330, Зубарева Марина Юрьевна – ORCID 0000-0002-2980-9167, Артыкова Регина Анваровна – ORCID 0009-0000-4949-7183, Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000-0003-1534-3965. Использование бемпедоевой кислоты в клинической практике. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;3(56):14–20. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0002.

Абстракт

Данный обзор литературы представляет информацию о новом и в настоящий момент не зарегистрированном в Российской Федерации пероральном гиполипидемическом препарате – бемпедоевая кислота. В этой обзорной статье представлены данные по механизму действия, эффективности и безопасности, влиянию на риск развития сахарного диабета, описаны результаты основных клинических исследований. Представлены данные, свидетельствующие о том, что скорее всего использование бемпедоевой кислоты как в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами, так и во вторичной и первичной профилактике атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний.

Ключевые слова: бемпедоевая кислота, гиполипидемическая терапия, атеросклероз, целевой уровень ХС ЛНП

The bempedoic acid in clinical practice

N.S. Kurochkina¹, M.Yu. Zubareva¹, R.A. Artykova², I.V. Sergienko¹

¹ Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

For citation: Kurochkina Natalya Sergeevna – ORCID 000-0001-8126-1330, Zubareva Marina Yuryevna – ORCID 0000-0002-2980-9167, Artykova Regina Anvarovna – ORCID 0009-0000-4949-7183, Sergienko Igor Vladimirovich – ORCID 0000-0003-1534-3965. The bempedoic acid in clinical practice. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2024;3(56):14–20. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0002.

Abstract

This literature review provides information about a new and currently not registered oral lipid-lowering drug in the Russian Federation - Bempedoic acid. This review article presents data on the mechanism of action, efficacy and safety, the effect on the risk of developing diabetes mellitus, and describes the results of basic clinical studies. The data are presented that the use of bempedoic

acid, both in combination with other lipid-lowering drugs and as monotherapy, will take its place as a secondary and primary prevention of atherosclerosis and associated diseases.

Keywords: bempedoic acid, lipid-lowering therapy, atherosclerosis, target LDL cholesterol level

Поступила /Received: 25.06.2024

Рецензия получена /Review received: 29.06.2024

Принята в печать /Accepted: 01.07.2024

Введение

Проблема достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) остаётся крайне актуальной во всех странах, в том числе в Российской Федерации. По данным регистра РЕНЕССАНС, достижение целевого уровня ХС ЛНП у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) составляет около 2% [1]. В регистре АНИЧКОВ достижение целевого уровня ХС ЛНП у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска составляет около 4% [2]. По данным исследования УНИСОН, достижение целевого уровня ХС ЛНП в отношении как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний под наблюдением кардиолога на фоне комбинированной гиполипидемической пероральной терапии составляет 26% [3]. Причин тому несколько – это неназначение максимально переносимых доз статинов, отсутствие комбинированной терапии с эзетимибом, крайне редкое назначение ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), неосведомленность врачей и пациентов о необходимости достижения целевого уровня ХС ЛНП. Большой вклад в проблему вносит статинофобия, кроме того, действительно встречаются в практике ситуации, когда невозможно назначить максимально переносимые дозы статинов. Как известно, гиполипидемические препараты условно можно разделить на две группы. Группа препаратов для снижения ХС ЛНП, в которую входят ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины), которые блокируют синтез холестерина путем предотвращения превращения ацетата в мевалоновую кислоту, блокаторы всасывания холестерина в тонкой кишке, а также препараты, блокирующие PCSK9. Вторая группа препаратов используется для снижения уровня триглицеридов, к которым относятся фенофибрат, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Однако имеется ещё одна возможность заблокировать синтез холестерина – это использование бемпедоевой кислоты. Бемпедоевая кислота ингибирует фермент аденозинтрифосфат-цитратлиазу (АТФ-цитратлиазу), которая производит субстрат

для синтеза ацетил-кофермента А – основного исходного вещества биосинтеза жирных кислот и холестерина, подавляет биосинтез холестерина и снижает уровень ХС ЛНП в крови посредством стимуляции ЛНП-рецептора. Эта реакция находится «выше» по каскаду, чем процесс, катализируемый ГМГ-КоА-редуктазой, который блокируют статины. Данный препарат пока не зарегистрирован в Российской Федерации, но его регистрация планируется и, возможно, будет выполнена в 2024–2025 годах. Данный препарат был изучен в многочисленных клинических исследованиях. Хотя его гиполипидемический эффект довольно слабый – снижение ХС ЛНП примерно на 20%, он может быть использован в большом количестве клинических ситуаций, прежде всего при непереносимости статинов, а также для достижения целевых значений липидного профиля у пациентов высокого и очень высокого риска в комбинации со статинами и эзетимибом. Кроме того, возможно назначение у лиц со статинофобией, а такая ситуация встречается достаточно часто и, несмотря на разъяснение врача, иногда не решается. Использование препарата бемпедоевой кислоты в Российской Федерации наряду с использованием других гиполипидемических препаратов может значительно увеличить количество пациентов, у которых будет достигнут целевой уровень ХС ЛНП. Назначение данного препарата безусловно является целесообразным для использования в кардиологии.

Актуальность использования бемпедоевой кислоты

Гиполипидемическая терапия, в первую очередь терапия статинами, существенно снизила развитие сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений за последние три десятилетия. Однако только монотерапии статинами во многих случаях недостаточно для достижения целевого уровня ХС ЛНП [1–3]. Существует клиническая потребность в разработке дополнительных методов лечения, которые были бы одновременно безопасными и эффективными в снижении уровня ХС ЛНП.

Механизм действия

Бемпедоевая кислота (8-гидрокси-2,2,14,14-тетраметилпентадекандиовая кислота) является пролекарством и требует превращения в активную форму, активация происходит в печени путем ингибирования АТФ-цитратлиазы, ключевого фермента в пути биосинтеза холестерина. Образуется бемпеидил коэнзим А – активная форма бемпедоевой кислоты, которая ингибирует АТФ-цитратлиазу, следовательно, нарушается вся последующая каскадная реакция превращений цитрата в холестерин, внутриклеточное содержание холестерина в гепатоцитах уменьшается. С целью восполнить нехватку внутриклеточного холестерина увеличивается количество рецепторов к ЛНП, которые направляются к поверхности гепатоцита и захватывают из кровотока ХС ЛНП, за счет чего содержание ХС ЛНП в крови снижается [4]. Бемпедоевая кислота обладает высокой биодоступностью благодаря своему небольшому размеру (молярная масса – 344,492 г/моль) и быстрой абсорбции в кишечнике. Статины и бемпедоевая кислота осуществляют свой механизм действия в печени, но рецепторы, используемые двумя препаратами для проникновения в печень, различны. Это свойство бемпедоевой кислоты гарантирует, что она не будет конкурентно прерывать поглощение статинов в печени [5, 6]. Биосинтетическое свойство бемпедоевой кислоты делает ее уникальной по сравнению со статинами, а специфическая для печени природа механизма действия может быть причиной отсутствия побочных эффектов, связанных с мышцами, наблюдаемых при ее использовании [7].

Период полувыведения бемпедоевой кислоты составляет 21 час. При метаболизме бемпедоевой кислоты и её активной формы происходит превращение в глюкоронидные конъюгаты под воздействием уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы. Бемпедоевая кислота, ее активная форма и глюкуронидные конъюгаты не метаболизируются посредством системы цитохрома р450, а также не оказывают ингибирующего и индуцирующего влияния на данный цитохром. Около 70% бемпедоевой кислоты и ее метаболитов выводится почками и около 30% выводится кишечником.

Применение бемпедоевой кислоты снижает уровень ХС ЛНП, холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС нЛВП), аполипопротеина В (apo В), общего холестерина (ОХС). У пациентов с гиперлипидемией при приеме бемпедоевой кислоты в качестве монотерапии снижение уровня ХС ЛНП составляет от 15% до 25%, а в комбинации с эзетимибом снижение составляет до 38%. АТФ-цитратлиаза, способствующая превращению бемпедоевой кислоты в активную форму, инактивирована в скелетных мышцах, что делает бемпедоевую кислоту перспективной альтернативой статинам для пациентов со статин-ассоциированными мышечными симптомами [6].

Бемпедоевая кислота в клинической практике

Агентство Министерства здравоохранения США (FDA) в феврале 2020 года одобрило использование бемпедоевой кислоты в дополнение к диете и максимальной переносимой терапии статинами для лечения взрослых пациентов с СГХС и пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АССЗ), которые не достигли целевого уровня ХС ЛНП [8]. Европейское агентство лекарственных средств (EMA) одобрило бемпедоевую кислоту по следующим показаниям: у взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией, СГХС и со смешанной дислипидемией в дополнение к диете в качестве монотерапии либо в комбинации со статином в максимально переносимой дозировке и/или эзетимибом, в том числе у пациентов непереносимостью статинов или с противопоказанием к приему статинов.

Бемпедоевая кислота может применяться как в монотерапии, так и в комбинации со статином, а также в комбинации с эзетимибом. Следует избегать назначения бемпедоевой кислоты с симвастатином в дозировке более 20 мг и правастатином в дозировке более 40 мг.

Безопасность бемпедоевой кислоты

Наиболее частыми побочными эффектами от приема бемпедоевой кислоты являются инфекции верхних дыхательных путей (4,5%), мышечные спазмы (3,6%), гиперурикемия (3,5%), боль в спине (3,3%), боль или дискомфорт в животе (3,1%), бронхит (3%), боли в конечностях (3%), анемия (2,8%), повышение уровня печеночных ферментов (2,1%) [9]. Прием бемпедоевой кислоты может приводить к повышению уровня мочевой кислоты, гиперурикемии и развитию подагры. Повышение уровня мочевой кислоты обычно происходит в течение первых четырех недель лечения и персистирует на протяжении всего лечения. Редким (0,5% случаев), но серьезным нежелательным явлением является разрыв или повреждение сухожилий, которые могут развиваться в течение первых недель после начала терапии, наиболее часто данный побочный эффект возникает у пациентов старше 60 лет при сочетании бемпедоевой кислоты с глюкокортикостероидами, фторхинолонами, при наличии хронической болезни почек и с предшествующими нарушениями со стороны сухожилий. Все случаи разрыва сухожилия были связаны с одновременным приемом высоких доз статинов, при этом не было зарегистрировано ни одного случая разрыва сухожилия у пациентов с непереносимостью статинов. Кроме того, другие исследования показали, что риск разрыва сухожилий увеличивается у лиц с гиперхолестеринемией независимо от методов лечения [10, 11].

Бемпедоевая кислота связана с низкой частотой легких, бессимптомных и, как правило, транзиторных повышений печеночных трансаминаз. В предлицензионных контролируемых исследованиях повышение уровня АЛТ или АСТ наблюдалось у 2% пациентов, получавших лечение, по сравнению с менее чем 1% пациентов в группе плацебо. Повышение АЛТ, превышающее верхнюю границу нормы в 3 раза, возникает менее чем у 1% пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, и эта частота аналогична таковой в группе плацебо, в том числе большинство участников принимали другие средства, снижающие уровень холестерина, такие как статины или эзетимиб. В ходе предлицензионных исследований не было случаев повышения АЛТ в сыворотке крови, связанного с симптомами повреждения печени или желтухой. С момента одобрения и более широкого использования бемпедоевой кислоты не было опубликованных сообщений о клинически выраженном повреждении печени, связанном с ее применением [12].

Прием бемпедоевой кислоты не приводит к возникновению сахарного диабета и ухудшению его течения, напротив, в исследовании CLEAR риск возникновения сахарного диабета или ухудшения его течения, был ниже в группе бемпедоевой кислоты по сравнению с группой плацебо.

Клинические исследования с бемпедоевой кислотой

Серия исследований CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen) представляет собой рандомизированные клинические исследования III фазы, направленные на оценку эффективности бемпедоевой кислоты. Первые четыре исследования (CLEAR Tranquillity, CLEAR Serenity, CLEAR Wisdom и CLEAR Harmony) оценивали эффективность препарата в снижении уровня ХС ЛНП, в то время как исследование CLEAR OUTCOME является продолжающимся исследованием, направленным на оценку сердечно-сосудистых исходов при применении препарата.

Безопасность и эффективность бемпедоевой кислоты в дозе 180 мг/сут в качестве дополнительной терапии к эзетимибу в дозе 10 мг/сут у пациентов с непереносимостью статинов и у пациентов с недостижением целевого уровня ХС ЛНП, составляющего $\geq 2,59$ ммоль/л на проводимой гиполипидемической терапии, изучались в исследовании CLEAR Tranquillity [13]. Участники исследования были рандомизированы для приема пероральной бемпедоевой кислоты в дозе 180 мг или плацебо 1 раз в день в течение 12 недель. Бемпедоевая кислота дала дополнительное снижение ХС ЛНП на 28,5% по сравнению с плацебо, в том числе отмечалось снижение ХС неЛВП, ОХС и apoB, а также снижение С-реактивного белка (СРБ) на 33% на 12 неделе. Нежелательные явления

препарата включали повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке (7,7% в группе бемпедоевой кислоты по сравнению с 2,3% в группе плацебо) и головную боль (4,4% в группе бемпедоевой кислоты и 3,4% в группе плацебо). Нежелательные явления, связанные с мышечными симптомами, включая мышечную слабость, миалгии и рабдомиолиз, были схожи в исследуемой группе и группе плацебо (3,3 и 3,4% соответственно). Самым важным ограничением исследования была короткая продолжительность – 12 недель, в течение которых оценивались результаты.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CLEAR Harmony проводилась оценка эффективности бемпедоевой кислоты в дозировке 180 мг 1 раз в день в сравнении с плацебо у пациентов с АССЗ, СГХС, которые на фоне максимально переносимой монотерапии статинами или в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами не достигли целевых значений ХС ЛНП [14, 15]. В исследовании приняли участие 2230 пациентов, из которых 1488 получали бемпедоевую кислоту, а 742 – плацебо. На 12 неделе бемпедоевая кислота снизила средний уровень ХС ЛНП на 0,50 ммоль/л. Лечение бемпедоевой кислотой привело к более значительному снижению уровня ХС ЛНП, чем наблюдалось в группе плацебо, как на 12 неделе ($p < 0,001$), так и на 24 неделе ($p < 0,001$). В том числе на 12 неделе отмечалось снижение ХС неЛВП, ОХС, apo-B и СРБ ($p < 0,001$ для всех сравнений). Из побочных явлений отмечалось повышение мочевой кислоты: предполагаемым механизмом является конкуренция между метаболитом глюкуроида бемпедоевой кислоты и мочевой кислоты, у которых одинаковые почечные переносчики, участвующие в выведении этих соединений. Наблюдаемое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации также потенциально связано с конкуренцией почечных транспортеров. Частота возникновения впервые возникшего сахарного диабета или ухудшения течения сахарного диабета была ниже в группе бемпедоевой кислоты, чем в группе плацебо, хотя число событий было низким, что затрудняет получение конкретных выводов в ходе данного исследовательского анализа. В заключение, в 52-недельном исследовании лечение бемпедоевой кислотой в сочетании с максимально переносимой терапией статинами не привело к более высокой общей частоте нежелательных явлений, чем плацебо, и привело к значительному снижению уровня ХС ЛНП.

В то время как два вышеупомянутых исследования оценивали эффективность бемпедоевой кислоты в качестве дополнительной гиполипидемической терапии у пациентов, находящихся на максимальной терапии статинами, в исследование CLEAR Serenity были включены 345 пациентов с гиперхолестеринемией и анамнезом непереносимости как минимум 2 статинов (1 в самой низкой

доступной дозе), которые были рандомизированы 2:1 к бемпедоевой кислоте 180 мг или плацебо 1 раз в день в течение 24 недель [16]. Лечение бемпедоевой кислотой значительно снизило уровень ХС ЛНП от исходного уровня к 12-й неделе (разница с поправкой на плацебо, $-21,4\%$ [95% ДИ: $-25,1\%$; $-17,7\%$]; $p < 0,001$). Значительное снижение при применении бемпедоевой кислоты по сравнению с плацебо также наблюдалось в отношении ХС нЛВП ($-17,9\%$), ОХС ($-14,8\%$), аров ($-15,0\%$) и СРБ ($-24,3\%$); ($p < 0,001$ для всех сравнений). Бемпедоевая кислота хорошо переносилась пациентами и была безопасной. Наиболее распространенным нежелательным явлением, связанным с мышцами, была миалгия, которая наблюдалась у 4,7% и 7,2% пациентов, получавших бемпедоевую кислоту или плацебо соответственно. Это исследование расширило доказательства относительно использования бемпедоевой кислоты у пациентов с непереносимостью статинов в долгосрочной перспективе.

В исследовании CLEAR Wisdom, включавшем 779 пациентов с АССЗ, СГХС, принимавших максимально переносимую гиполипидемическую терапию, исключая симвастатин в средней суточной дозе 40 мг или выше, мипомерсен, ломитапид, аферез липопротеидов или гемфиброзил, были рандомизированы 2:1 на лечение бемпедоевой кислотой (180 мг) ($n=522$) или плацебо ($n=257$) 1 раз в день в течение 52 недель [17]. Бемпедоевая кислота снизила уровень ХС ЛНП на 12 неделе на 17,4%, ХС нЛВП – на 13,0%, ОХС – на 11,2%, аро-В – на 9,9% и СРБ – на 8,7%. Большинство нежелательных явлений были легкими или умеренными по интенсивности, и основная часть была классифицирована исследователями как не связанные или маловероятно связанные с лечением исследуемым препаратом. Частые нежелательные явления включали назофарингит, инфекцию мочевыводящих путей и гиперурикемию.

Наиболее крупным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием было CLEAR Outcomes [18]. В него были включены 13 970 пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями (вторичная профилактика) или с высоким сердечно-сосудистым риском (первичная профилактика), из которых 6373 (45,6%) – с сахарным диабетом, 5796 (41,5%) – с предиабетом и 1801 (12,9%) – с нормогликемией, не принимающие статины в виду непереносимости либо статинофобии. Медиана периода наблюдения составляла 3,4 года. Исследование продемонстрировало, что прием бемпедоевой кислоты снижает уровень ХС ЛНП до 26%, ХС нЛВП – на 19–21% и СРБ в среднем на 25%, существенных изменений в уровне триглицеридов или ХС ЛВП не отмечалось. Также отмечалось снижение риска сердечно-сосудистых событий: нефатального инфаркта миокарда – на 27%, коронарной реваскуляризации – на 19%

и комбинированной конечной точки – на 23% [12]. Таким образом, среди пациентов с сахарным диабетом, которые не могут или не хотят принимать рекомендуемые дозы статинов, бемпедоевая кислота, используемая в качестве монотерапии, обеспечивает значительное, клинически значимое снижение сердечно-сосудистых событий. Более того, бемпедоевая кислота не увеличивает риск впервые возникшего диабета и не ухудшает показатели гликемии у людей без сахарного диабета [19–22]. Профиль эффективности и кардиометаболической безопасности бемпедоевой кислоты делает ее вариантом применения в клинической практике для пациентов с сахарным диабетом и без него, которые не хотят или не могут принимать рекомендуемые дозы статинов.

Проводилась оценка в отношении использования бемпедоевой кислоты в первичной профилактике в рамках исследования CLEAR Outcomes. Среди 13 970 пациентов, включенных в исследование, 4206 пациентов (30%) соответствовали критериям первичной профилактики ССЗ, 2100 были рандомизированы в группу лечения бемпедоевой кислотой и 2106 в группу плацебо [23]. Бемпедоевая кислота по сравнению с плацебо снижала уровень ХС ЛНП на 21,3% через 6 месяцев лечения, а через 12 месяцев лечения снижала уровень СРБ на 21,5%. В подгруппе пациентов с высоким риском ССЗ использование бемпедоевой кислоты для первичной профилактики ССЗ было связано со снижением частоты серьезных сердечно-сосудистых событий.

Vanach и др. провели метаанализ 4 исследований CLEAR (Tranquillity, Serenity, Wisdom, Harmony), включавших 3623 пациента. Прием бемпедоевой кислоты снижал ХС ЛНП на 18% по сравнению с плацебо при добавлении к максимально переносимой терапии статинами у пациентов с АССЗ и/или СГХС и на 24% по сравнению с плацебо у пациентов с анамнезом непереносимости статинов. Повышение уровня мочевой кислоты и подагра наблюдались чаще среди пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, чем при приеме плацебо [24]. Аналогичные результаты были подтверждены в другом метаанализе, при этом не было отмечено значительного увеличения побочных эффектов при приеме бемпедоевой кислоты в сравнении с плацебо [19, 22].

Исследования показали эффективность в снижении ХС ЛНП как у пациентов с непереносимостью статинов, так и у пациентов, принимающих максимально переносимые дозы статинов. Фиксированная комбинация препаратов бемпедоевой кислоты и эзетимиба в недавней фазе III показала значительное снижение ХС ЛНП по сравнению с плацебо, что может быть многообещающим будущим для снижения ХС ЛНП среди пациентов с непереносимостью статинов.

Заключение

В течение многих десятилетий статины были единственными гиполипидемическими препаратами с доказанным преимуществом в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако многие пациенты либо не могли достичь оптимальных липидных целей при максимально переносимых дозах статинов, либо испытывали непереносимость статинов. За последние 5 лет наблюдался значительный прогресс в разработке и доказательной базе новых методов лечения гиперлипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний, при этом многие новые молекулы получили одобрение как в Северной Америке, так и в Европе.

Таким образом, имеются убедительные доказательства того, что терапия бемпедоевой кислотой в качестве дополнения к схемам лечения статинами и/или эзетимибом, а также в монотерапии эффективно снижает уровень ОХС, ХС ЛНП, ХС нЛВП, СРБ, имеет приемлемый профиль безопасности, а также снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Данный препарат потенциально

должен позволить достигать целевого уровня ХС ЛНП в большинстве случаев, что, вероятно, окажет влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования

Financing

The authors declare no funding

Список литературы / References

1. Chubykina UV, Ezbov MV, Rozhkova TA, Tamaeva BM, Sokolov AA, Ershova AI, et al. A five-year follow-up period in homoand 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., Ершова 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.
2. Sergienko IV, Zubareva MYu, Gornyakova NB, Ansheles AA, Drapkina OM, Shepel RN, et al. Efficacy, safety and tolerability of long-term therapy with rosuvastatin and its fixed combination with lisinopril and amlodipine in patients with high and very high cardiovascular risk according to an observational study of ANICHKOV. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2019;2(35):22-32. In Russian. (Сергиенко И.В., Зубарева М.Ю., Горнякова Н.Б., Аншелев А.А., Драпкина О.М., Шепель Р.Н. и др. Эффективность, безопасность и переносимость длительной терапии розувастатином и его фиксированной комбинации с лизиноприлом и амлодипином у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска по результатам наблюдательного исследования АНИЧКОВ. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;2(35):22-32).
3. Sergienko IV, Ezbov MV, Gurevich VS, Zafiraki VK, Barov PA, Tsygankova OV, et al. Comparative efficacy and safety of statins monotherapy and their combination with ezetimibe Results of the Russian retrospective observational study UNISON. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2022;4(49):25-38. In Russian. (Сергиенко И.В., Ежов М.В., Гуревич В.С., Зафيراки В.К., Баров П.А., Цыганкова О.В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность монотерапии статинами и их комбинации с эзетимибом. Результаты российского ретроспективного наблюдательного исследования УНИСОН. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022;4(49):25-38). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0003.
4. Tummala R, Gupta M, Devanabanda AR, Bandyopadhyay D, Aronow WS, Ray KK, et al. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis. *Ann Med*. 2022;54(1):1287-1296. doi: 10.1080/07853890.2022.2059559.
5. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): an investigational inhibitor of ATP citrate lyase. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(10):61. doi: 10.1007/s11883-016-0611-4.
6. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nature Commun*. 2016;7:13457. doi: 10.1038/ncomms13457.
7. Cicero AF, Fogacci F, Cincione I. Evaluating pharmacokinetics of bempedoic acid in the treatment of hypercholesterolemia. *Exp Opin Drug Metabol Toxicol*. 2021;17(9):1031-1038. doi: 10.1080/17425255.2021.1951222.

8. Hoofnagle JH, Serrano J, Knoblen JE, Navarro VJ. *LiverTox: a website on drug-induced liver injury*. *Hepatology*. 2013;57(3):873-874. doi: 10.1002/hep.26175.
9. Chandramabanti S, Farzam K. *Bempedoic Acid*. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023.
10. Wang X, Zhang Y, Tan H, Wang P, Zha X, Chong W, et al. *Efficacy and safety of bempedoic acid for prevention of cardiovascular events and diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):128. doi: 10.1186/s12933-020-01101-9.
11. Yang Y, Lu H, Qu J. *Tendon pathology in hypercholesterolaemia patients: Epidemiology, pathogenesis and management*. *J Orthop Translat*. 2018;16:14-22. doi: 10.1016/j.jot.2018.07.003.
12. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJ, et al. *Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients*. *N Engl J Med*. 2023;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
13. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. *Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study*. *Atherosclerosis*. 2018;277:195-203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002.
14. Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, Catapano AL, Laufs U, Stroes ES, Ray KK. *Long-term safety and efficacy of bempedoic acid in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and/or heterozygous familial hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study)*. *Am J Cardiol*. 2022;174:1-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.03.020.
15. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. *Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol*. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917.
16. Laufs U, Banach M, Mancini GJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. *Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance*. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011662. doi: 10.1161/JAHA.118.011662.
17. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ES, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. *Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR wisdom randomized clinical trial*. *JAMA*. 2019;322(18):1780-1788. doi: 10.1001/jama.2019.16585.
18. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, et al. *Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(1):19-28. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00316-9.
19. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, et al. *Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: a post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials*. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(5):868-880. doi: 10.1111/dom.14645.
20. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Masson G, Molinero G. *Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: A meta-analysis*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108369. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108369.
21. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U et al. *Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials*. *J Clin Lipidol*. 2020;14(5):649-659.e6. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.009.
22. Bays HE, Baum SJ, Brinton EA, Plutzky J, Hanselman JC, Teng R, et al. *Effect of bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination vs ezetimibe or placebo on low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia not treated with statins*. *Am J Prev Cardiol*. 2021;4:8:100278. doi: 10.1016/j.ajpc.2021.100278.
23. Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, Brennan D, Laffin L, Ridker P, et al. *Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients*. *JAMA*. 2023;330(2):131-140. doi: 10.1001/jama.2023.9696.
24. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, et al. *Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia*. *JAMA Cardiol*. 2020;1;5(10):1124-1135. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2314.

Предикторы острого перипроцедурного повреждения миокарда при плановых чрескожных коронарных вмешательствах

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0003

© Е.О. Налесник, А.Н. Репин

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск

Для цитирования: Налесник Елена Олеговна – ORCID 0000-0002-2665-9108. Репин Алексей Николаевич – ORCID 0000-0001-7123-0645. Предикторы острого перипроцедурного повреждения миокарда при плановых чрескожных коронарных вмешательствах. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;3(56):21–44. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0003.

Абстракт

Обоснование. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) широко используются для реваскуляризации миокарда у пациентов с хроническим коронарным синдромом. Несмотря на технические достижения и новые фармакологические методы лечения, после вмешательств часто наблюдается повышение сердечных биомаркеров. Патофизиология высвобождения кардиоспецифических ферментов (КСФ) после ЧКВ имеет многофакторную этиологию. Ранее была показана сильная связь между повышением уровня ферментов после процедуры и степенью поражения коронарного русла, ограничивающими поток осложнениями вмешательства, а также рядом исходных клинических характеристик пациентов. Однако мы не встретили работ, которые бы продемонстрировали вклад различных групп предикторов острого повреждения миокарда (ОПМ) в формирование уровней повышения КСФ при плановых ЧКВ, что позволило бы прогнозировать тяжесть и возможный механизм развития этого перипроцедурного осложнения.

Цель. Выявить предикторы ОПМ при плановых ЧКВ и определить их ассоциацию с уровнем перипроцедурного повышения КСФ.

Материалы и методы. В одноцентровое открытое проспективное когортное исследование включены 435 пациентов после плановых ЧКВ. В зависимости от уровня перипроцедурного повышения КСФ (МВ фракции креатинфосфокиназы и/или сердечного тропонина), пациенты были разделены на 4 подгруппы: без повышения КСФ выше 99 перцентиль URL (группа 0); с повышением КСФ >1 и $\leq 2 \times 99$ перцентиль URL (незначительное ОПМ), $>2 \times$ и $\leq 5 \times 99$ перцентиль URL (умеренное ОПМ), $>5 \times 99$ перцентиль URL (значимое ОПМ). При наличии дополнительных признаков новой потери жизнеспособного миокарда у пациентов со значительным ОПМ диагностировался ОИМ 4а типа. Для выявления предикторов ОПМ была проанализирована взаимосвязь уровня перипроцедурного повышения КСФ с исходными клинико-anamнестическими данными (факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующая патология, а также терапия, сопровождающая индексные ЧКВ), показателями лабораторных и инструментальных методов обследования (эхокардиография, ангиография), результатами генетического тестирования пациентов. Для определения ассоциации уровня повышения КСФ с предикторами использовали расчет относительного риска (RR) и ROC-анализ. Двустороннее значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты. Незначительное ОПМ диагностировано у 30,8% пациентов и было ассоциировано с коморбидной патологией (мультифокальным атеросклерозом, нарушением толерантности к глюкозе), сопутствующей терапией (дозы и режимы назначения антикоагулянтов, антиагрегантов, статинов, инфузия физиологического раствора), исходной функцией почек и ее изменением на фоне вмешательства, остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии, объемом индексного вмешательства и наличием тромбозов ранее установленных стентов, а также генетическим статусом пациентов, в частности полиморфизмом Met235Thr (rs699) гена ангиотензиногена (AGT). Умеренное ОПМ развилось у 6,4% пациентов и было ассоциировано с клиникой утяжеления функционального класса стенокардии до ЧКВ, ранее перенесенным мозговым инсультом, в/в инфузией физиологического раствора до и/или после ЧКВ, сложным типом целевого стеноза (тип С). Предикторными биомаркерами этого уровня ОПМ явились исходные значения HbA1c, липокалина-2 и цистатина С, а также перипроцедурное повышение липокалина-2. Значимое ОПМ было диагностировано у 3,2% больных, перенесших плановое ЧКВ, и было ассоциировано с сопутствующей обструктивной болезнью легких, клиникой утяжеления функционального класса стенокардии и стенозом ствола левой коронарной артерии более 50%. Наибольшие различия по количеству и характеру предикторов были выявлены для группы с незначительным ОПМ, в сравнении как с группой 0, так и с группой значимого ОПМ. Кроме того, значимое ОПМ отличалось по факторам формирования (предикторам) от группы с незначительным ОПМ существеннее, чем от группы 0, демонстрируя разные направления влияния факторов риска, связанных с фармакологическими стратегиями, такими как применение статинов и антикоагулянтов, что требует персонализированного подхода к их назначению.

Заключение. Различное сочетание предикторов, отражающее патогенез развития перипроцедурного ОПМ, определяет величину этого острого осложнения плановых ЧКВ и его прогностическое значение. Незначительное ОПМ ассоциировано в большей степени с коморбидными состояниями пациентов и сопутствующей терапией, умеренное ОПМ – с нарушением функции почек, сложностью индексного участка, а значимое ОПМ – с тяжелым поражением коронарного русла, присутствием процессов воспаления.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, перипроцедурное повреждение миокарда, острый инфаркт миокарда 4а типа, МВ фракция креатинфосфокиназы, сердечный тропонин, предикторы перипроцедурного повреждения миокарда, статины.

Predictors of acute periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary interventions

E.O. Nalesnik, A.N. Repin

«Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences», Tomsk, Russia

For citation: Nalesnik Elena Olegovna – ORCID 0000-0002-2665-9108. Repin Alexey Nikolaevich – ORCID 0000-0001-7123-0645. Predictors of acute periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary interventions. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2024;3(56):21–44. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0001

Abstract

Background. Percutaneous coronary intervention (PCI) is widely used for myocardial revascularization in patients with chronic coronary syndrome. Despite technical advances and new pharmacological treatments, increases in cardiac biomarkers are often observed after interventions. The after-PCI cardiospecific enzyme (CSE) release pathophysiology is multifactorial. Previous studies have shown strong association of postprocedural enzyme elevations with the degree of

coronary bed lesion, flow-limiting postprocedural complications, and a number of baseline clinical characteristics of patients. However, we have not encountered studies that would demonstrate the contribution of different groups of predictors that correspond to different pathogenesis of the development of acute periprocedural myocardial injury (PMI) in the formation of the level of increase in CSF during elective PCI.

Aim. To identify predictors of periprocedural myocardial injury during elective PCI and determine their association with the level of periprocedural increase in CSE.

Materials and methods. A single-center, open-label, prospective cohort study included 435 patients after elective PCI. Depending on the level of periprocedural increase in CSE (creatinase-MB and/or cardiac troponin), patients were divided into 4 subgroups: without increase in CSE above the 99th percentile URL (group 0); with an increase in CSE >1 and $\leq 2x$ 99 percentile URL (minor PMI), $>2x$ and $\leq 5x$ 99 percentile URL (moderate PMI), $>5x$ 99 percentile URL (major PMI). In patients with major PMI in the presence of additional signs of new loss of viable myocardium, type 4a AMI was diagnosed. In order to identify predictors of PMI, the association of the level of periprocedural increase in CSE with initial clinical and anamnestic data, indicators of laboratory and instrumental examination methods (echocardiography, angiography), and the results of genetic testing of patients was analyzed. Clinical and anamnestic data included risk factors for the development of cardiovascular diseases, comorbidities, and drug therapy to accompany index PCI. We used relative risk (RR) calculations and ROC analysis to determine the association of the level of CSF elevation with predictors. A two-sided p value <0.05 was considered statistically significant.

Results. Minor PMI was diagnosed in 30.8% of patients and was associated with comorbid pathology (multifocal atherosclerosis, impaired glucose tolerance), concomitant therapy (doses and regimens of anticoagulants, antiplatelet agents, statins, saline infusion), initial renal function and its changes in periprocedural period, residual platelet reactivity during the dual antiplatelet therapy, the complexity of the index intervention and the presence of thrombosis of previously installed stents, as well as the genetic status of patients, in particular the Met235Thr (rs699) polymorphism of the angiotensinogen (AGT) gene. Moderate APM developed in 6.4% of patients and was associated with the before PCI functional class of angina worsening, a previous cerebral stroke, saline intravenous infusion before and/or after PCI, and a complex type of target stenosis (type C). The initial values of HbA1c, Lipocalin 2 and Cystatin C, as well as the periprocedural increase in Lipocalin 2 were predictive biomarkers of this level of PMI. Major PMI was diagnosed in 3.2% of patients who underwent elective PCI and was associated with concomitant obstructive pulmonary disease, the before PCI functional class of angina worsening and the more than 50% stenosis of the left main coronary artery. The greatest differences in the number and nature of predictors were identified for the group with minor PMI, both in comparison with the group group 0 and with the group of major PMI. In addition, major PMI differed in formation factors (predictors) from the group with minor PMI more significantly than from group 0, demonstrating a different direction of the influence of risk factors associated with pharmacological strategies, such as treatment with statins and anticoagulants, what demonstrates the necessity of personalized approach to their use.

Conclusion. Different predictors combinations, reflecting the pathogenesis of the periprocedural APM development, determine the magnitude of this acute complication of elective PCI and corresponding prognostic meaning. Minor APM is associated to a greater extent with the comorbid conditions of patients and with concomitant therapy, moderate APM is associated to a greater extent with impaired renal function and complexity of the index site, and major APM is associated to a greater extent with severe coronary bed lesion and the presence of inflammatory processes.

Keywords: coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, periprocedural myocardial injury, acute myocardial infarction type 4a, creatine kinase-MB, cardiac troponin, predictors of periprocedural myocardial injury, statins.

Поступила/Received: 28.02.2024

Рецензия получена/Review received: 03.04.2024

Принята в печать/Accepted: 01.07.2024

Список сокращений

АТФ	– аденозинтрифосфат	AKIN	– Acute Kidney Injury Network
АФК	– активная форма кислорода	AGT	– ангиотензиноген
ДААТ	– двойная антиагрегантная терапия	AUC	– площадь под кривой
зОПМ	– значимое острое повреждение миокарда	CI	– доверительный интервал
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	CIII	– третий комплекс дыхательной цепи митохондрий
ИМ	– инфаркт миокарда	СК-МВ	– МВ фракция креатинкиназы
ИМТ	– индекс массы тела	CMVD	– коронарная микрососудистая дисфункция
КСФ	– кардиоспецифические ферменты	CoQ10	– коэнзим Q 10
ЛКА	– левая коронарная артерия	cTn	– сердечные тропонины
МФА	– мультифокальный атеросклероз	IL	– интерлейкин
НОПМ	– незначительное острое повреждение миокарда	ITGB3	– интегрин $\beta 3$
ОБВ	– окклюзия боковой ветви	GP	– гликопротеин
ОИМ	– острый инфаркт миокарда	HbA1c	– гликированный гемоглобин
ОПМ	– острое повреждение миокарда	КАТР	– АТФ-чувствительные калиевые каналы
ОПП	– острое почечное повреждение	MPTP	– митохондриальная пора
уОПМ	– умеренное острое повреждение миокарда	OR	– отношение шансов
ХКС	– хронический коронарный синдром	RR	– относительный риск
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких	SAMS	– мышечные побочные эффекты статинов
ЧКВ	– чрескожные коронарные вмешательства	URL	– верхний референтный предел

Введение

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) широко используются для реваскуляризации миокарда у пациентов с хроническим коронарным синдромом (ХКС) [1]. Несмотря на то что технические достижения и новые фармакологические методы лечения позволили резко снизить количество осложнений ЧКВ, после вмешательства часто наблюдается повышение сердечных биомаркеров [2]. Прогностическая значимость такого повышения с точки зрения повторных сердечно-сосудистых событий и долгосрочной смертности все еще обсуждается. В частности, неясно, должно ли определение перипроцедурного инфаркта миокарда основываться на изолированном обнаружении повышенных биомаркеров или только при дополнительном наличии новой ишемии или документально подтвержденных ангиографических осложнений [3]. Споры также касаются типа измеряемых кардиоспецифических ферментов (КСФ),

будь то креатинкиназа-МВ (СК-МВ) или сердечные тропонины (сТн) [4].

В середине 1990-х годов впервые была признана значимая связь между перипроцедурным повышением СК-МВ и последующей смертностью [5]. Данные исследования EPIC (Оценка ингибирования рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов для предотвращения ишемических осложнений) подтвердили эти результаты, показав, что даже относительно небольшое повышение уровня СК-МВ связано с осложнениями, при этом чем выше повышение уровня СК-МВ, тем больше влияние на прогноз [6].

С появлением возможности измерений сТн, способных диагностировать меньший объем некроза миокарда, чем СК-МВ, было обнаружено, что по крайней мере у 50% пациентов, перенесших ЧКВ, было их перипроцедурное повышение [7]. Tricoci P. et al. [8] обнаружили, что риск смертности, связанный с повышением СК-МВ $\geq 3 \times 99$ перцентиль верхнего референтного предела (URL), достигался при повышении сТн примерно

до 60х99 перцентиль URL у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST. Доля пациентов, у которых повышение КСФ превышало эти пороговые значения, была сходной для обоих биомаркеров, что позволяет предположить, что степень повреждения миокарда может быть сопоставимой при этих пороговых значениях КСФ. Novack V. et al. [9] показали, что повышение сTn >20х99 перцентиль URL обеспечивает сопоставимый риск 1-летней смертности и такую же частоту острого повреждения миокарда (ОПМ), что и СК-МВ >3х99 перцентиль URL у пациентов с плановыми ЧКВ. Хотя порог эквивалентности сTn и СК-МВ различался в двух исследованиях, вероятно, из-за различной клинической картины в соответствующих популяциях (острый коронарный синдром по сравнению с плановыми пациентами), результаты сходны, показывая, что повышение как сTn, так и СК-МВ после ЧКВ связаны со смертностью, но пороговое значение для сTn намного выше, чем для СК-МВ.

Было проведено несколько исследований, в основном ретроспективных, для оценки связи повышения сTn после ЧКВ с отдаленным прогнозом, с очень противоречивыми результатами. Cavallini C. et al. [10] в проспективном исследовании показали, что изолированное повышение сTn имеет более сомнительную прогностическую значимость, в отличие от повышения СК-МВ. Авторы обнаружили, что только повышение СК-МВ, а не сTnI, было связано с увеличением смертности при среднем периоде наблюдения 2 года. Эти результаты были подтверждены при дальнейшем анализе, ограниченном пациентами с исходными нормальными значениями СК-МВ и сTnI и без подъема СК-МВ после ЧКВ [11]. Интересно, что повышение сTnI >0,45 нг/мл ассоциировалось с увеличением 2-летней смертности, однако эта связь не оставалась значимой после учета сопутствующих факторов риска (возраст, сахарный диабет, почечная недостаточность, заболевание периферических артерий, многососудистое поражение и фракция выброса левого желудочка) при многопараметрическом анализе.

Хотя ожидается, что более высокий риск смерти при ОПМ зависит от определенных значений увеличения сердечных биомаркеров (более высокие значения – худший прогноз), установление более высокого порога может привести к тому, что пациенты с легким или умеренным повышением КСФ, умирающие в отдаленный период после индексного вмешательства, будут упущены из виду. Таким образом, любое определение для прогнозирования краткосрочных и долгосрочных рисков смертности должно учитывать исследуемую популяцию пациентов, используемые определения ОПМ, продолжительность периода наблюдения и время оценки риска. Недавно опубликованное наше исследование [12] показало, что на основе ассоциации с отдаленными исходами перипроцедурное ОПМ можно

разделить на незначительное острое повреждение миокарда (нОПМ), при котором отсутствует ассоциация с отдаленными ишемическими осложнениями плановых ЧКВ; умеренное острое повреждение миокарда (уОПМ) – есть ассоциация с острыми ишемическими событиями в течение 3 лет после индексного планового ЧКВ; значимое или большое ОПМ (зОПМ) – ассоциация не только с отдаленными ишемическими событиями, но и со смертью от сердечно-сосудистых причин в течение 3 лет после индексного ЧКВ.

Клиническая важность диагностики зОПМ отражена в текущих руководствах, касающихся эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [3, 13]. Однако факт развития перипроцедурного уОПМ и нОПМ также имеет существенное клиническое значение. Так, нОПМ ассоциировано с несердечно-сосудистой смертью в отдаленный (5-летний) период после индексного ЧКВ, в частности ОПМ >1х99 перцентиль URL связано с вновь диагностированными злокачественными онкологическими заболеваниями в течение 5 лет после индексного ЧКВ (относительный риск (RR) 2,319; 95% доверительный интервал (CI) [1,248-4,310]; p=0,006), а уОПМ ассоциировано с клинически значимыми кровотечениями, а также тромбозом стентов (индексных и установленных при повторных вмешательствах) [12].

Следует отметить, что патофизиология высвобождения сердечных биомаркеров после ЧКВ имеет многофакторную этиологию [14]. Однако мы не встретили работ, которые бы продемонстрировали вклад различных групп предикторов (что соответствует различному патогенезу развития ОПМ) в формирование уровня повышения КСФ. Целью данного исследования было выявить предикторы ОПМ при плановых ЧКВ и определить их ассоциацию с уровнем перипроцедурного повышения КСФ (СК-МВ или сTn).

Материал и методы

Настоящее исследование одобрено Локальным этическим комитетом и выполнялось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Данные о последовательных пациентах, перенесших плановое ЧКВ, были отобраны в одном центре (отделение реабилитации НИИ кардиологии ТНИМЦ). Все пациенты дали информированное согласие. Перед вмешательством пациентам выполнено стандартное общеклиническое обследование для выявления показаний и противопоказаний для планового ЧКВ согласно текущим рекомендациям [15]. Большинство пациентов, включенных в исследование, имели хроническую коронарную болезнь сердца с синдромом стабильной стенокардии напряжения на фоне гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Несмотря на проводимую оптимальную антиишемическую и антитромботическую терапию, у части пациентов (6,2%) имела

клиника утяжеления функционального класса стенокардии при нормальных значениях КСФ. Перед ЧКВ пациенты получали двойную антиагрегантную терапию (ДААТ), а именно аспирин в дозе 75–150 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут. При наличии резистентности к клопидогрелу по результатам исследования агрегации тромбоцитов в день вмешательства пациентам дополнительно назначалась нагрузочная доза клопидогрела (300–600 мг), либо клопидогрел заменялся на тикагрелор в дозе 180 мг/сут. Антикоагулянтная терапия во время ЧКВ проводилась нефракционированным гепарином. Для оценки влияния дозы статинов на развитие ОПМ эквивалентными считали: 20 мг симвастатина/10 мг аторвастатина/5 мг розувастатина (низкая доза статинов); 40 мг симвастатина/20 мг аторвастатина/10 мг розувастатина (умеренная доза); 40 мг аторвастатина/20 мг розувастатина (высокая доза); 80 мг аторвастатина/40 мг розувастатина (очень высокая доза статинов).

Заборы крови на почечные и сердечные биомаркеры (СК-МВ, сТnI, креатинин, липокалин-2, цистатин С) были выполнены исходно, через 12, 24, 48 часов после вмешательства. СК-МВ определялась на автоанализаторе Konelab 60i фотометрическим методом; сТnI, липокалин-2 и цистатин С человека – при помощи тест-систем ELISA (Biomerica, США). 99 перцентиль URL для сТnI составил 1,0 Нг/мл, для СК-МВ – 25 Ед/л. При повышении уровня КСФ (СК-МВ или TnI) выше 1х99 перцентиль URL в течение 48 часов после ЧКВ диагностировалось ОПМ. В зависимости от уровня повышения КСФ пациенты были разделены на 4 подгруппы: без повышения КСФ выше 99 перцентиль URL (группа 0); с повышением КСФ >1 и ≤2х99 перцентиль URL (группа 1, незначительное ОПМ, нОПМ), >2х и ≤5х99 перцентиль URL (группа 2, умеренное ОПМ, уОПМ), >5х99 перцентиль URL (группа 3, значимое ОПМ, зОПМ). При наличии дополнительных признаков новой потери жизнеспособного миокарда у пациентов со зОПМ диагностировался острый ИМ 4а типа (перипроцедурный) [3].

Кроме того, у пациентов забирали 1 мл венозной крови в вакутейнеры с этилендиаминтетрауксусной кислотой с целью проведения генетического исследования, для чего с помощью коммерческого набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) выделялась дезоксирибонуклеиновая кислота из лейкоцитов периферической крови. Затем методом полимеразной цепной реакции с использованием коммерческих наборов ООО НПФ «Литех» (Россия, <http://www.lytech.ru/>) и Thermo Fisher Scientific (США), включающего праймеры и необходимые для амплификации реактивы, определялись полиморфные варианты генов-кандидатов, имеющих ассоциацию с осложнениями и исходами ЧКВ по данным литературы, а именно: полиморфизм Met235Thr (rs699) в гене ангиотензиногена (AGT) человека, полиморфизм 1565 T>C (rs5918) гена

интегрин бета-3 (ITGB3), кодирующего тромбоцитарный рецептор к фибриногену.

Для выявления предикторов ОПМ была проанализирована взаимосвязь уровня перипроцедурного повышения КСФ с исходными клинико-анамнестическими данными (факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующая патология, а также терапия, сопровождающая индексные ЧКВ), показателями лабораторных и инструментальных методов обследования (эхокардиография, ангиография), результатами генетического тестирования пациентов.

Статистические расчеты были выполнены с помощью программ STATISTICA 10 и SPSS 17. Непрерывные переменные были представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение ($M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, min – минимальное абсолютное значение показателя, max – максимальное абсолютное значение показателя) или медианы (межквартильный размах) ($Me (Q_1-Q_3)$, где Me – медиана, Q_1 и Q_3 – нижний и верхний квартили) для нормального или асимметричного распределения соответственно. Тест Уилка-Шапиро проводился для определения нормальности распределения непрерывных переменных. Критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis) использовали для сравнения количественных переменных в исследуемых группах. Для сравнения категориальных переменных применялся критерий хи-квадрат с поправкой на непрерывность, а также точный критерий Фишера для пропорций. Для определения вероятности повышения КСФ в зависимости от наличия качественного предиктора использовали расчет относительного риска (RR) при помощи таблиц сопряженности с представлением значения границ 95% доверительного интервала (CI). Способность количественных переменных предсказывать возникновение перипроцедурного ОПМ была проверена с помощью ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC), 95% доверительных интервалов и точек отсечения (Cut point) при максимальной диагностической эффективности. Двустороннее значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

В исследование были включены 435 пациентов, из которых у 259 (59,5%) человек не было выявлено перипроцедурного ОПМ (группа 0). Группу 1 (нОПМ) составили 134 человека (30,8%), группу 2 (уОПМ) – 28 (6,4%), группу 3 (зОПМ) – 14 пациентов (3,2%).

Исходная характеристика пациентов, сопутствующей терапии и выполненных эндоваскулярных вмешательств в зависимости от уровня перипроцедурного повышения КСФ представлена в таблицах 1–3.

Таблица 1. Исходная клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	Группа 0 n=259	Группа 1 n=134	Группа 2 n=28	Группа 3 n=14	p
Мужчины, n/%	215/83	116/86,6	22/78,6	14 / 100	0,099
Возраст, годы, M±SD	57,9±8,4	58,7±8,7	59,9±10	57,4±9,1	0,16
ИМТ, Me (Q ₁ -Q ₃)	29 (25,95-31,7)	28,3 (25,7-31,7)	28,6 (25,7-32,5)	27,2 (25,8-27,8)	0,026
ОТ, Me (Q ₁ -Q ₃)	99 (90-107)	98,5 (92-107)	99,5 (95,75- 110)	94 (90-99)	0,24
Курит(л), n/%	188/72,6	97/72,4	19/67,9	13/92,9	0,26
Отягощенная наследственность по ССЗ, n/%	120/46,7	58/44,3	13/48,15	7/50	0,95
Стаж ИБС, годы, Me (Q ₁ -Q ₃)	2 (0,5-6)	2 (1-6)	1 (0,75-5,5)	0,75 (0,5-1,5)	0,079
ПИКС, n/%	190/73,4	89/66,4	18/64,3	12/85,7	0,23
Клиника повышения функционального класса стенокардии	10/3,9	7/5,2	4/14,3	6/42,9	0,000
АГ, n/%	234/90,35	120/89,55	25/89,3	12/85,7	0,95
СД, n/%	58/22,4	21/15,7	5/17,9	5/35,7	0,21
НТГ, n/%	37/14,3	30/22,4	4/14,3	2/14,34	0,23
ОНМК (ТИА), n/%	16/6,2	11/8,2	5/17,9	0/0	0,097
ФП, n/%	44/17	18/13,4	5/17,9	5/35,7	0,19
СКФ (СКД-EPI) ≤ 60 мл/мин/1,73 м ² исх, n/%	21/8,2	10/7,6	2/7,1	0/0	0,54
Онкология в анамнезе, n/%	18/6,95	10/7,5	1/3,6	1/7,1	0,89
ХОБЛ, n/%	28/10,8	16/11,9	5/17,9	5/35,7	0,039
ЯБ желудка и ДПК, n/%	68/26,4	38/28,4	3/10,7	5/35,7	0,16
ВБ вен нижних конечностей, n/%	32/12,4	10/7,5	3/10,7	4/28,6	0,094
ИК Charlson, M±SD _(min-max) * Me (Q ₁ -Q ₃)	3,3±1,6 (0-9) 3 (2-4)	3,3±1,8 (0-10) 3 (2-4)	3,2±1,7 (1-7) 3 (2-4,5)	3,5±2,3 (1-8) 3 (1-6)	0,87
ХСН (NYHA), n/%					
1 ФК	160/61,8	90/67,2	19/67,9	10/71,4	0,30
2 ФК	91/35,1	39/29,1	6/21,4	4/28,6	
3 ФК	8/3,1	5/3,7	3/10,7	0/0	
Предшествующая реваскуляризация миокарда,					
- Да, n/%	77/29,7	48/35,8	6/21,4	3/21,4	0,32
- ЧКВ	59/22,8	37/27,6	5/17,9	2/14,3	
- АКШ-МКШ	23/8,9	13/9,7	3/10,7	1/7,1	
МФА, n/%					
- Да, n/%	51/19,7	32/23,9	7/25	2/14,3	0,66
- сонные	34/13,1	32/23,9	3/10,7	2/14,3	
- бедренные	31/12	13/9,7	3/10,7	2/14,3	
- почечные	6/2,3	3/2,2	1/3,6	0/0	

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; МС – метаболический синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФП – фибрилляция предсердий; СКФ (СКД-EPI) – скорость клубочковой фильтрации, оцененная с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБ – язвенная болезнь; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ВБ – варикозная болезнь; ИК Charlson – индекс коморбидности Чарлсона; ХСН (NYHA) – стадии хронической сердечной недостаточности по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; ФК – функциональный класс; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование; МКШ – маммарокоронарное шунтирование; МФА – мультифокальный атеросклероз.

Таблица 2. Медикаментозное лечение на момент выполнения индексного ЧКВ

Показатель	Группа 0 n=259	Группа 1 n=134	Группа 2 n=28	Группа 3 n=14	p
Доза аспирина, мг, M±SD	104,3±39,8	102,4±38,5	104,5±30,5	83,9±33,4	0,25
Тикагрелор, n/%	18/6,95	19/14,2	5/17,9	3/21,4	0,081
иАПФ, n/%	172/66,4	82/61,2	17/60,7	9/64,3	0,74
БРА, n/%	31/12,1	21/15,8	4/14,3	3/21,4	0,62
БАБ, n/%	215/83	112/83,6	20/71,4	13/92,9	0,31
БКК, n/%	80/30,9	41/30,6	8/28,6	1/7,1	0,20
Сахароснижающая терапия, n/%	49/18,9	14/10,45	4/14,3	3/21,4	0,15
Метформин, n/%	39/15,1	7/5,2	3/10,7	2/14,3	0,024
Антикоагулянты в день вмешательства (дополнительно к болюсу гепарина)	146/56,4	58/43,3	16/57,1	12/85,7	0,004
Инфузия гепарина в/в после ЧКВ, n/%	128/49,4	49/36,6	12/42,9	9/64,3	0,045
ЧКВ на фоне приема статинов	225/86,9	127/94,8	26/92,9	10/71,4	0,015
Статины, n/%					0,024
– нет	34/13,1	7/5,2	2/7,1	4/28,6	Гр 0 vs 1 для розувастатина p=0,0005
– флювастатин	1/0,4	1/0,75	0/0	0/0	
– симвастатин	43/16,6	13/9,7	3/10,7	1/7,1	
– аторвастатин	142/54,8	73/54,5	17/60,7	6/42,9	
– розувастатин	39/15,1	40/29,85	6/21,4	3/21,4	
Доза статина во время ЧКВ, n/%					0,000
– нет	34/13,1	7/5,2	2/7,1	4/28,6	Гр 0 vs 1: – для низкой дозы p=0,019 – для очень высокой дозы p=0,000
– низкая	64/24,7	19/14,2	4/14,3	1/7,1	
– умеренная	96/37,1	41/30,6	11/39,3	3/21,4	
– высокая	26/10	16/11,9	2/7,1	1/7,1	
– очень высокая	39/15,1	51/38,1	9/32,1	5/35,7	
Суточная доза статина (эквивалентная аторвастатину), мг, M±SD, Me (Q ₁ –Q ₃)	25,8±25,1 20 (10-40)	42,6±30,8 25 (20-80)	37,7±30,9 20 (20-80)	36,4±35,4 20 (0-80)	0,000
Нагрузочная доза статина, n/%	39/15,1	51/38,1	9/32,1	5/35,7	0,000
Длительная в/в инфузия физиологического раствора, n/%	148/57,1	53/39,55	10/35,7	5/35,7	0,002
Преднизолон в/в болюс 30 мг однократно, n/%	47/18,15	20/14,9	1/3,6	2/14,3	0,14
Триметазидин, n/%	23/8,9	8/6	0/0	0/0	0,055

Примечания: vs (versus) – против, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; БАБ – β-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; в/в инфузия – внутривенная инфузия.

Таблица 3. Характеристика поражения коронарного русла и выполненных ЧКВ

Показатель	Группа 0 n=259	Группа 1 n=134	Группа 2 n=28	Группа 3 n=14	p
Число пораженных бассейнов коронарных артерий, n/%					0,74
– 1	75/29	31/23,1	8/28,6	2/14,3	
– 2	91/35,1	50/37,3	8/28,6	6/42,9	
– 3	93/35,9	53/39,55	12/42,9	6/42,9	
Пораженные коронарные артерии (стенозы $\geq 50\%$), n/%					
– ствол ЛКА	12/4,6	5/3,7	1/3,6	4/28,6	0,03
– ПНА	200/77,2	103/76,9	22/78,6	11/78,6	0,99
– ОА	152/58,7	89/66,4	20/71,4	8/57,1	0,31
– ПКА	177/68,3	94/70,15	16/57,1	13/92,9	0,083
ХТО, n/%	115/44,4	51/38,1	14/50	7/50	0,50
Рестенозы ранее установленных стентов, n/%	20/7,75	11/8,3	3/10,7	0/0	0,45
Окклюзии ранее установленных стентов, n/%	3/1,2	7/5,2	0/0	0/0	0,055
Окклюзии шунтов, n/%	19/7,3	6/4,5	2/7,1	1/7,1	0,72
Сосуд-мишень, n/%					
– ствол ЛКА	5/1,9	5/3,7	0/0	1/7,1	0,34
– ПНА и ее ветви	128/49,4	64/47,8	13/46,4	6/42,9	0,95
– ОА и ее ветви	82/31,7	47/35,1	13/46,4	3/21,4	0,31
– ПКА и ее ветви	112/43,2	65/48,5	11/39,3	9/64,3	0,33
Вмешательство на ХТО, n/%	70/27	27/20,15	7/25	6/42,9	0,21
Index SYNTAX исходно, $M \pm SD_{(min-max)}$ [†] Me (Q_1-Q_3)	12,3 \pm 8,15 (1–40) 10 (6,5–16,5)	13 \pm 8,8 (0–54) 11 (8–16)	14,5 \pm 7,3 (4–29,5) 14,25 (9–17,5)	16,75 \pm 9,55 (4–38,5) 15,5 (11–21)	0,056
Типы целевых стенозов, n/%					
– B1	56/15,4	28/13,7	1/2,3	2/10,5	0,23
– B2	102/28	50/24,5	7/16,3	3/15,8	
– C	206/56,6	126/61,8	35/81,4	14/73,7	
Количество установленных стентов при индексном ЧКВ $M \pm SD_{(min-max)}$ [†] Me (Q_1-Q_3)	1,46 \pm 1,71 (0–4) 1 (1–2)	1,56 \pm 0,80 (0–5) 1 (1–2)	1,71 \pm 0,81 (1–4) 1 (1–2)	1,79 \pm 0,97 (1–4) 1,5 (1–2)	0,17
Диаметр индексного стента, мм, $M \pm SD$, Me (Q_1-Q_3)	3,14 \pm 0,29 3 (3–3)	3,17 \pm 0,34 3 (3–3,5)	3,12 \pm 0,28 3 (3–3,125)	3,27 \pm 0,32 3,125 (3–3,5)	0,17
Длина индексного стента, мм, $M \pm SD_{(min-max)}$ [†] Me (Q_1-Q_3)	31,4 \pm 15,2 (12–92) 28 (22–38)	34,1 \pm 14,95 (12–96) 30 (23–38)	38,1 \pm 22,6 (16–107) 30 (24–39)	42,3 \pm 21,5 (18–80) 34 (24–68)	0,017
Индексные стенты, n/%					$\geq 0,10$
– СЛП	321/86	181/86,6	43/87,8	19/76	
– ГМС	52/14	28/13,4	6/12,2	6/24	

Показатель	Группа 0 n=259	Группа 1 n=134	Группа 2 n=28	Группа 3 n=14	p
Поколение индексных СЛП, n/%					
– 1	46/14,3	16/8,8	0/0	0/0	0,19
– 2	221/68,8	125/69,1	31/72,1	10/52,6	
– 3	54/16,8	40/22,1	12/27,9	9/47,4	
Риск КИН по R.Mehran, баллы, M±SD	4,3±2,5	3,9±2,5	4,9±3,3	3,8±2	0,19
Объем контраста, мл, Me (Q ₁ –Q ₃)	250 (200–300)	250 (200–300)	275 (200–350)	225 (150–300)	0,39
Объем контраста/СКФ Me (Q ₁ –Q ₃)	2,8 (2,2–3,9)	2,8 (2,15–3,98)	3,6 (2,1–4,6)	2,7 (2,2–3,9)	0,45
Артериальный доступ					
– бедренный	228/88	110/82,1	24/85,7	1/78,6	0,37
– лучевой	31/12	24/17,9	4/14,3	3/21,4	
Полная реваскуляризация, n/%	157/60,85	72/53,7	16/57,1	7/50	0,52

Примечания: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ХТО – хроническая тотальная окклюзия; СЛП – стент с лекарственным покрытием; ГМС – голометаллический стент; КИН – контрастированная нефропатия.

Мы видим, что исходно пациенты исследуемых групп существенно различаются по величине индекса массы тела (ИМТ), частоте утяжеления функционального класса стенокардии, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и мультифокального атеросклероза (МФА), а именно стенозов в артериях дуги аорты $\geq 50\%$. Кроме того, сопровождающая медикаментозная терапия была ассоциирована с величиной повышения КСФ при плановых ЧКВ, а именно такими группами препаратов, как статины, антикоагулянты, сахароснижающие средства, цитопротекторы, а также

дополнительное назначение в день вмешательства в/в инфузии гепарина, физиологического раствора. Из анатомических характеристик поражения коронарных артерий наибольшие различия были выявлены в частоте поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА), а из процедурных – в длине установленных стентов во время индексного вмешательства с наибольшими значениями в группе зОПМ (группа 3).

Документированные острые перипроцедурные осложнения плановых ЧКВ представлены в таблице 4.

Таблица 4. Документированные острые перипроцедурные осложнения плановых ЧКВ

Показатель, n/%	Группа 0 n=259	Группа 1 n=134	Группа 2 n=28	Группа 3 n=14	p
Пересечение боковой ветви	21/8,1	13/9,7	4/14,3	2/14,3	0,63
Острый тромбоз индексного стента	0/0	1/0,75	2/7,14	0/0	0,022
Диссекция интимы	6/2,3	3/2,2	2/7,14	2/14,3	0,16
Неудачные попытки вмешательства	12/4,6	5/3,7	2/7,14	0/0	0,72
Ложная аневризма в месте артериального доступа	2/0,8	3/2,2	0/0	0/0	0,49
Кровотечение из места пункции артерии (клинически не значимое)	16/6,2	9/6,7	5/17,9	0/0	0,11

Показатель, n/%	Группа 0 n=259	Группа 1 n=134	Группа 2 n=28	Группа 3 n=14	p
Нарушения ритма сердца	12/4,6	8/6	2/7,14	1/7,14	0,89
Аллергические реакции	13/5	7/5,2	3/10,7	0/0	0,41
Повышение АД	14/5,4	5/3,7	2/7,14	1/7,14	0,81
Гипотония	14/5,4	5/3,7	3/10,7	1/7,14	0,49
КИ-ОПП ≥ 26 мкмоль/л (1 стадия ОПП по AKIN)	30/12,4	20/12,5	10/38,5	1/7,7	0,015

Примечания: АД – артериальное давление; КИ-ОПП – контрастиндуцированная нефропатия; ОПП – острое повреждение почек; AKIN – Acute Kidney Injury Network.

Нами были выявлены существенные различия в частоте острого тромбоза индексного стента и острого почечного повреждения (ОПП) с преобладанием этих перипроцедурных осложнений в группе с уОПМ. Если случаи острого тромбоза индексного стента и диссекции интимы индексного сосуда в нашем исследовании были единичными, а документирование пересечения боковых ветвей при плановых ЧКВ не всегда полным, то достаточная выявляемость 1 стадии ОПП по критериям AKIN

[16] после планового ЧКВ позволила включить это острое осложнение вмешательства в последующий анализ поиска предикторов ОПМ.

Далее нами был выполнен однофакторный анализ для оценки предикторного значения всех представленных клинико-анамнестических, анатомических, процедурных факторов в отношении развития ОПМ как осложнения планового ЧКВ (табл. 5, 6).

Таблица 5. Предикторы острого повреждения миокарда при плановых ЧКВ в зависимости от уровня перипроцедурного повышения КСФ (группа сравнения – группа 0)

	Относительный риск (RR)	Доверительный интервал (CI)	Стандартная ошибка RR (S)	p
ОПМ > 1 и $\leq 2 \times 99$ перцентиль URL (гр 1 vs гр 0)				
Стеноз сонных артерий более 50%	1,554	[1,156–2,090]	0,151	0,007
Нарушение толерантности к глюкозе	1,404	[1,030–1,913]	0,158	0,043
Сахароснижающая терапия	0,611	[0,377–0,991]	0,247	0,03
Метформин	0,416	[0,207–0,834]	0,355	0,007
Антикоагулянты в день процедуры (дополнительно к перипроцедурному болюсу гепарина)	0,707	[0,535–0,934]	0,142	0,014
В/в инфузия гепарина после ЧКВ	0,703	[0,526–0,940]	0,148	0,015
Тикагрелор	1,590	[1,123–2,251]	0,177	0,02
ЧКВ на фоне приема статинов	2,113	[1,061–4,208]	0,351	0,024
Розувастатин	1,691	[1,284–2,228]	0,141	0,0005
Низкие дозы статинов	0,617	[0,405–0,940]	0,215	0,019
Высокие дозы статинов	1,956	[1,501–2,548]	0,135	0,000
Очень высокие дозы статинов	2,069	[1,599–2,676]	0,131	0,000
В/в инфузия физиологического раствора в день ЧКВ (3–6 ч до и/или 6 ч после)	0,625	[0,470–0,830]	0,145	0,001
Исходная СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м ²	0,636	[0,466–0,868]	0,159	0,003

	Относительный риск (RR)	Доверительный интервал (CI)	Стандартная ошибка RR (S)	P
Исходная СКФ 60–89 мл/мин/1,73м ² (легкое снижение)	1,550	[1,160–2,071]	0,148	0,002
СКФ ≥90 мл/мин/1,73м ² в постпроцедурный период	0,531	[0,325–0,865]	0,249	0,005
СКФ 45–59 мл/мин/1,73м ² в постпроцедурный период (умеренное снижение)	1,528	[1,107–2,110]	0,165	0,019
Отсутствие реакции на ингибиторы рецепторов P2Y ₁₂ на фоне ДААТ по данным агрегатограммы	1,614	[1,125–2,314]	0,184	0,022
Хорошая реакция на аспирин по данным агрегатограммы с эпинефрином	0,448	[0,245–0,821]	0,309	0,004
Окклюзии ранее установленных стентов	2,111	[1,373–3,245]	0,219	0,035
Один установленный стент при индексном вмешательстве	0,756	[0,575–0,995]	0,140	0,046
Присутствие генотипа МТ полиморфизма Met235Thr (rs699) гена AGT	0,567	[0,353–0,909]	0,241	0,0125
ОПМ >2х и ≤5х99 перцентиль URL (гр 2 vs гр 0)				
Исходно клиника повышения функционального класса стенокардии	3,250	[1,305–8,091]	0,465	0,037
ОНМК в анамнезе	2,754	[1,166–6,501]	0,438	0,041
В/в инфузия физиологического раствора в день ЧКВ (до и/или после)	0,454	[0,217–0,948]	0,376	0,049
СКФ 45–59 мл/мин/1,73м ² в постпроцедурный период (умеренное снижение)	3,306	[1,567–6,974]	0,381	0,005
СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м ² в постпроцедурный период	2,891	[1,399–5,974]	0,370	0,0085
КИ-ОПП (1 стадия ОПП по критериям АКIN)	3,563	[1,743–7,284]	0,365	0,0016
Тип С целевого стеноза	3,013	[1,435–6,330]	0,379	0,003
ОПМ >5х99 перцентиль URL (гр 3 vs гр 0)				
Исходно клиника повышения функционального класса стенокардии	12,047	[4,752– 0,541]	0,475	0,000
ХОБЛ	4,040	[1,441–1,328]	0,526	0,017
Поражение ствола ЛКА ≥50%	6,425	[2,262–18,247]	0,533	0,0056

Примечания: vs (versus) – против; СД – сахарный диабет; ССП – сахароснижающие препараты; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; АДФ – аденозиндифосфат; AGT – ангиотензиноген; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЛКА – левая коронарная артерия.

Таблица 6. Предикторы умеренного и большого острого повреждения миокарда относительно незначительного повышения КСФ при плановых ЧКВ (группа сравнения – группа 1)

	Относительный риск (RR)	Доверительный интервал (CI)	Стандартная ошибка RR (S)	P
ОПМ >2х и ≤5х99 перцентиль URL (гр 2 vs гр 1)				
Тип С целевого стеноза	2,337	[1,135–4,811]	0,368	0,023
КИ-ОПП (1 стадия ОПП по критериям AKIN)	2,604	[1,316–5,152]	0,348	0,015
ОПМ >5х99 перцентиль URL (гр 3 vs гр 1)				
Исходно клиника повышения функционального класса стенокардии	7,788	[3,190–19,013]	0,455	0,000
Фибрилляция предсердий	3,019	[1,112–8,197]	0,510	0,044
ХОБЛ	3,360	[1,247–9,051]	0,506	0,03
ВБ вен нижних конечностей	3,800	[1,370–10,543]	0,521	0,029
Антикоагулянты в день процедуры (дополнительно к перипроцедурному болюсу гепарина)	6,686	[1,550–28,840]	0,746	0,002
ЧКВ на фоне приема статинов	0,201	[0,075–0,537]	0,502	0,011
Поражение ствола ЛКА ≥50%	6,178	[2,405–15,869]	0,481	0,0049
Присутствие генотипа ТТ полиморфизма 1565 Т>С (rs5918) гена <i>ITGB3</i> , кодирующего тромбоцитарный рецептор к фибриногену	0,322	[0,127–0,815]	0,474	0,028

Примечания: vs (versus) – против; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ВБ – варикозная болезнь вен нижних конечностей; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЛКА – левая коронарная артерия; *ITGB3* – интегрин бета-3 (тромбоцитарный гликопротеин IIIa).

В сравнении с группой пациентов без перипроцедурного повышения КСФ (группа 0) нОПМ ассоциировано с коморбидной патологией (мультифокальным атеросклерозом, нарушением толерантности к глюкозе), медикаментозной терапией (выполнение вмешательства на фоне антикоагулянтов, различных антиагрегантов, статинов, длительной инфузии физиологического раствора), исходной функцией почек и ее изменением на фоне вмешательства, остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне ДААТ, объемом индексного вмешательства и наличием тромботических осложнений в области ранее установленных стентов, а также генетическим статусом пациентов, в частности полиморфизмом Met235Thr (rs699) гена *AGT*. Умеренное ОПМ ассоциировано с утяжелением функционального класса стенокардии, ранее перенесенным мозговым инсультом, развитием перипроцедурного ОПП, в/в инфузией физиологического раствора в течение 3–6 часов до и/или 6–12 часов после ЧКВ, сложным типом целевого стеноза (тип С). Значимое ОПМ было

ассоциировано с сопутствующей ХОБЛ, исходным повышением функционального класса стенокардии и стенозом ствола ЛКА более 50%.

Наибольшие различия по количеству и характеру предикторов были выявлены для группы с нОПМ в сравнении как с группой без повышения КСФ (группа 0), так и с группой зОПМ. Важно, что группа зОПМ отличалась по факторам формирования (предикторам) от группы с нОПМ существеннее, чем от группы 0. Этими факторами, не считая общих, таких как ХОБЛ, утяжеление класса стенокардии и стеноз ствола ЛКА более 50%, явились сопутствующие варикозная болезнь вен нижних конечностей, фибрилляция предсердий, дополнительное назначение антикоагулянтов в стационаре. Факторами, снижающими риск развития зОПМ в сравнении с нОПМ, явились выполнение ЧКВ на фоне приема статинов и присутствие генотипа ТТ полиморфизма 1565 Т>С (rs5918) гена *ITGB3*, кодирующего тромбоцитарный рецептор к фибриногену.

Таблица 7. Количественные предикторы острого повреждения миокарда при плановых ЧКВ в зависимости от уровня перипроцедурного повышения КСФ по результатам ROC-анализа

Переменные	Площадь под кривой (AUC)	Пороговое значение	p	Чувствительность	Специфичность
Предикторы умеренного ОПМ в сравнении с группой без ОПМ (гр 2 vs гр 0)					
Липокалин-2 исходно, нг/мл	0,801	25,83	0,019	0,630	0,971
Повышение липокалина-2 в постпроцедурный период, %	0,810	20,52	0,016	0,643	0,978
Цистатин С исходно, нг/мл	0,719	961,4	0,026	0,537	0,901
НbA1c исходно, %	0,820	5,45	0,003	0,703	0,937
Предикторы умеренного ОПМ в сравнении с группой незначительного ОПМ (гр 2 vs гр 1)					
Липокалин-2 исходно, нг/мл	0,763	36,78	0,036	0,561	0,965
Повышение липокалина-2 в постпроцедурный период, %	0,817	23,11	0,011	0,660	0,974
НbA1c исходно, %	0,719	5,25	0,05	0,541	0,898
Предикторы большого ОПМ в сравнении с группой незначительного ОПМ (гр 3 vs гр 1)					
Эозинофилы в крови исходно, %	0,703	2,1	0,013	0,538	0,867
Общий фибриноген в крови исходно, г/л	0,740	3,17	0,003	0,620	0,860
НbA1c исходно, %	0,792	5,95	0,055	0,633	0,950

Примечания: ОПМ – острое повреждение миокарда; vs (versus) – против; НbA1c – гликированный гемоглобин.

Для оценки ассоциации количественных предикторов с величиной ОПМ нами был выполнен ROC-анализ. Результаты этого анализа при получении моделей хорошего качества представлены в табл. 7.

Таким образом, ROC-анализ продемонстрировал хорошее и очень хорошее качество моделей (с AUC $\geq 0,700$) в отношении количественных предикторов развития уОПМ и зОПМ относительно групп без ОПМ и нОПМ (группы 2 vs 0, 2 vs 1 и 3 vs 1). Было показано, что исходный уровень гликированного гемоглобина (НbA1c) обладал существенным прогностическим значением для развития уОПМ и зОПМ. Исходные уровни и динамика в постпроцедурный период почечных биомаркеров (липокалина-2, цистатина С) были ассоциированы с развитием уОПМ, а для развития зОПМ предикторами служили исходные значения эозинофилов и общего фибриногена в крови.

Обсуждение полученных результатов

Выявленные нами факторы, определяющие патогенез и величину ОПМ как осложнения планового ЧКВ, можно разделить на следующие группы:

1. Исходные клинические и лабораторные характеристики пациентов (клиника прогрессирования стенокардии при отсутствии исходного повышения КСФ, ИМТ, исходная функция почек и ее изменение на фоне вмешательства, остаточная реактивность тромбоцитов на фоне ДААТ). Предикторными биомаркерами этой группы факторов явились: исходные показатели НbA1c, фибриногена, липокалина-2 и цистатина С, перипроцедурное повышение липокалина-2.
2. Коморбидные заболевания пациентов, такие как ХОБЛ, стенозы сонных артерий $\geq 50\%$, нарушение толерантности к глюкозе,

перенесенное ранее острое нарушение мозгового кровообращения.

3. Генетические особенности пациентов (в частности, полиморфизм Met235Thr (rs699) гена AGT, а также полиморфизм 1565 T>C (rs5918) гена ITGB3, кодирующего тромбоцитарный рецептор к фибриногену).
4. Анатомические характеристики поражения коронарного русла (стеноз ствола ЛКА более 50%, сложный тип целевого стеноза – тип С).
5. Процедурные факторы, а именно объем выполненного вмешательства (количество и длина установленных стентов).
6. Острые перипроцедурные осложнения (окклюзия индексных стентов, острое почечное повреждение).
7. Сопутствующая терапия, на фоне которой было выполнено плановое ЧКВ (антикоагулянты, антиагреганты, статины, сахароснижающие препараты, в/в инфузия физиологического раствора, гепарина – при условии получения всеми пациентами ДААТ).

Эти данные согласуются с опубликованными ранее работами, где также различают анатомические, процедурные и клинические предикторы ОПМ. Согласно этим авторам, окклюзия боковых ветвей (ОБВ), многососудистое поражение, бифуркационные и протяженные поражения, количество имплантированных стентов, поражение левой передней нисходящей артерии или поражение ствола ЛКА часто связаны с возникновением ОПМ. Это осложнение чаще развивается у пациентов пожилого возраста, женского пола, с сахарным диабетом и нарушением функции почек. Сообщалось также, что ряд особенностей пациентов, характеристики поражений и перипроцедурные факторы независимо связаны с возникновением перипроцедурного ИМ 4а типа после ЧКВ [2, 13, 14, 17].

Во время ЧКВ могут возникать ангиографически очевидные осложнения, такие как ОБВ, ограничивающая кровоток диссекция коронарной артерии, дистальная эмболизация компонентами бляшки, включая тромбы, тромбоциты или атеросклеротические остатки, интрапроцедурный тромбоз стента, нарушение коллатерального кровотока и феномен slow-/no-reflow [18]. Все эти состояния могут привести к повреждению миокарда, которое обнаруживается по повышению уровня сердечных биомаркеров [14]. Процедурными факторами, независимо связанными с возникновением повреждения миокарда и ИМ 4а типа после ЧКВ, являются использование более длинных и/или больших стентов [17], количество имплантированных стентов (отношение шансов (OR) 1,5; CI [1,1–2,3] для количества имплантированных стентов ≥ 3) [2], многососудистое ЧКВ [19], сложные процедуры, такие как ретроградный доступ при хронической тотальной окклюзии [20] или использование ротационной атерэктомии [19].

Такие процедуры обычно требуют многократного надувания баллона при имплантации стента, при этом каждое воздействие несет риск дистальной эмболизации, расслоения коронарных артерий или окклюзии боковых ветвей.

В ряде работ было показано, что высвобождение сTn после планового ЧКВ в значительной степени коррелирует со сложностью поражения и степенью поражения коронарных артерий, измеряемыми с помощью Syntax score [21], предполагая, что перипроцедурное повышение сTn может быть просто маркером исходного риска, атеросклеротической нагрузки и сложности процедуры. Характеристики поражения, которые независимо связаны с повреждением миокарда и ИМ 4а типа после ЧКВ включают многососудистые поражения [22], поражение ствола левой коронарной артерии [23] и бифуркационные поражения [24].

Согласно основополагающему обзору Hertrmann J. [25] патофизиологию перипроцедурного острого инфаркта миокарда (ОИМ) можно разделить на две категории. Проксимальные ИМ 4а типа возникают в непосредственной близости от целевого поражения и чаще всего являются результатом ОБВ. Дистальные перипроцедурные ОИМ возникают в дистальной зоне перфузии целевой коронарной артерии и в основном являются результатом микроэмболизации и микрососудистой обструкции. Из этих двух наиболее распространенным является дистальный перипроцедурный ОИМ [26]. ОБВ в первую очередь является результатом физических манипуляций с артериями, следовательно, предикторы ОБВ связаны с физическими свойствами поражения, локализацией и типом стента [27]. ОБВ возникает вторично вследствие компрессии бляшкой и механического выпрямления сосуда, что, в свою очередь, вызывает обструкцию просвета соседних боковых ветвей либо за счет смещения атеросклеротических бляшек в место отхождения боковой ветви, либо за счет изменения угла отхождения боковой ветви [27]. Таким образом, проксимальные ИМ 4а типа в значительной степени являются результатом физических манипуляций с бляшками, ведущих к окклюзии сосудов, при этом роль воспаления ограничена.

Дистальная эмболизация содержимым бляшек с последующей обструкцией микрососудов является основной причиной перипроцедурного ОИМ [26], и, в отличие от проксимального перипроцедурного ОИМ, появляется все больше доказательств, подтверждающих существенную роль воспаления в его патогенезе. Механическое разрушение атеросклеротической бляшки способствует эмболизации материалом бляшки, в частности агрегатами тромбоцитов, кристаллами холестерина, лейкоцитами и клеточным детритом. Этот материал перемещается вниз по коронарному руслу и способствует обструкции микрососудов через комбинацию физической окклюзии артерии, местной активации тромбоцитов, вазоспазма, окислительного стресса

и воспаления. Этот каскад обычно проявляется ангиографически как no-reflow в коронарных артериях (уменьшение постпроцедурного кровотока в миокарде) и/или биохимически как повышение постпроцедурных сердечных ферментов. Коронарный no-reflow является проявлением гипоперфузии миокарда при вмешательствах на эпикардиальных коронарных артериях и является частой причиной перипроцедурного ОИМ [28].

Позднее было показано, что внутрисосудистая визуализация коронарных артерий может помочь в прогнозировании риска перипроцедурного ОИМ путем характеристики состава бляшек и выявления поражений с высоким риском атеротромботической эмболизации [29, 30]. Проспективное исследование с участием пациентов со стабильной стенокардией [31] продемонстрировало положительную линейную зависимость объема некротического ядра с максимальным повышением уровня СК-МВ после процедуры ЧКВ. Некротическое ядро атеромы содержит хрупкую ткань и провоспалительный мусор, такой как кристаллы холестерина, пенистые клетки и микрокальцинаты [32]. В совокупности эти визуализирующие исследования позволяют предположить, что локальное и системное воспаление может предрасполагать к перипроцедурным осложнениям, повышая ломкость бляшек и, следовательно, риск микроэмболизации. Таким образом, повышенное предпроцедурное воспаление связано с более высокой частотой краткосрочных и долгосрочных осложнений ЧКВ [33].

В последнее время все большее внимание привлекает концепция об активации при ЧКВ нескольких путей, ведущих к коронарной микрососудистой дисфункции (CMVD) с сопутствующими неблагоприятными клиническими исходами [34]. В настоящее время CMVD определяется как нарушение реакции коронарного микрососудистого кровотока на сосудорасширяющие стимулы, которое может возникать как следствие ЧКВ [34] и коррелирует с повреждением миокарда [35], однако основные механизмы этой ассоциации продолжают изучаться.

Связанными с пациентом факторами, независимо ассоциированными с повреждением миокарда и ИМ 4а типа после ЧКВ, являются возраст [17], почечная недостаточность [24], повышение кардиальных биомаркеров перед процедурой [24] и застойная сердечная недостаточность [19]. Кроме того, в ряде работ обнаружено, что некоторые фармакологические стратегии снижают ОПМ, включая статины, антитромботические препараты и антиагреганты. Первая демонстрация положительного эффекта антитромботической терапии для снижения ОПМ была получена при использовании внутривенных ингибиторов гликопротеина (GP) IIb/IIIa, особенно абциксимаба, Fab-фрагмента химерного моноклонального антитела человека и мыши. Исследование EPISTENT показало, что использование этого препарата снижает

перипроцедурное повышение уровня СК-МВ и, возможно, смертность после стентирования [36]. Однако использование ингибиторов GP IIb/IIIa с годами постепенно снижается из-за их склонности к увеличению кровотечения и растущего использования сильнодействующих ингибиторов рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂.

Двойная антитромботическая терапия с адекватной предварительной нагрузкой привела к значительному снижению ОПМ. Нагрузочная доза 600 мг клопидогрела не менее чем за 2 часа до вмешательства снижает ОПМ на 20% по сравнению с плацебо [37]. Недавно эти доказательства были дополнены результатами исследования ALPHEUS, направленного на оценку того, превосходит ли тикагрелор, мощный нетиенопиридиновый ингибитор P2Y₁₂, клопидогрел в снижении ОПМ у пациентов с ХКС, подвергающихся плановому ЧКВ высокого риска. В этом исследовании не удалось выявить существенной разницы между двумя фармакологическими методами лечения, несмотря на более высокий уровень ингибирования тромбоцитов, достигаемый при применении тикагрелора, по сравнению с клопидогрелом. Тикагрелор не превосходил клопидогрел в уменьшении комбинированного первичного исхода перипроцедурного инфаркта миокарда или большого повреждения миокарда (OR 0,97; 95% CI [0,80–1,17]; p=0,75), не вызывал увеличение количества больших кровотечений (OR 2,51; 95% CI [0,48–13,0], p=0,29), но увеличивал частоту малых кровотечений в течение 30 дней после вмешательства (OR 1,54; 95% CI [1,12–2,11], p=0,0070) [23]. Сходные данные у пациентов с ХКС наблюдались при применении прасугрела по сравнению с клопидогрелом в исследовании SASSICAIA, которое, однако, не имело достаточной мощности, чтобы показать какие-либо различия между этими двумя препаратами [38]. Возможно, мощное ингибирование рецепторов P2Y₁₂, необходимое для снижения частоты тромботических осложнений ЧКВ у пациентов с ОКС, вовсе не обязательно у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Результаты исследования ALPHEUS, показывающие, что ранние ишемические события после планового ЧКВ не улучшаются за счет более эффективного ингибирования P2Y₁₂, чем достигнутое с помощью клопидогрела, могут отражать патогенетические механизмы, не связанные с тромбоцитами [39].

В настоящее время широко описаны положительные плейотропные влияния тикагрелора при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда [40, 41]. Однако в представляемой нами работе показано, что выполнение ЧКВ на фоне приема тикагрелора повышает риск развития нОПМ (RR 1,590; 95% CI [1,123–2,251]; p=0,02). Вполне возможно, что незначительное увеличение КСФ после ЧКВ на фоне назначения тикагрелора в нашем исследовании может просто отражать исходный риск, атеросклеротическое бремя, сложность процедуры

и состояние резистентности к антиагрегантам, а также ещё не до конца изученные механизмы потенциальной вазоконстрикции, вызванной тикагрелор-опосредованным аденозинтрифосфатом (АТФ), стимулирующим пуринергические рецепторы (P2R) на гладкомышечных клетках при поврежденном эндотелии на фоне выраженных кардиометаболических заболеваний, так как хорошо известно, что после своего высвобождения АТФ играет фундаментальную роль в регулировании кровотока и тканевой перфузии посредством активации пуринергических рецепторов в сосудистой сети [42].

Ряд исследований показал, что назначение статинов перед эндоваскулярным вмешательством может снизить частоту ЧКВ-связанного ОИМ по сравнению с отсутствием лечения [43]. Положительное действие статинов, вероятно, опосредовано противовоспалительным действием, а не их гиполипидемическими эффектами, о чем свидетельствует их более высокая эффективность у пациентов с повышенным уровнем вч-С-реактивного белка [44]. Применение перед ЧКВ высоких доз статинов (аторвастатин 80 мг, розувастатин 40 мг) полезно для снижения частоты осложнений, связанных с ЧКВ, как показано в нескольких исследованиях, в том числе рандомизированных контролируемых [45–47] и в метаанализе [48].

Однако польза нагрузочных доз статинов при плановых ЧКВ у стабильных пациентов не столь однозначна. Целью рандомизированного исследования Veselka J. et al. [49] было изучение влияния двухдневной терапии аторвастатином перед ЧКВ на отдаленные клинические результаты. Двести пациентов со стабильной стенокардией, ранее не получавших статины, направленных на ЧКВ, были включены в исследование и рандомизированы (соотношение 1:1) на двухдневное предварительное лечение аторвастатином в дозе 80 мг/день и последующее ЧКВ (группа аторвастатина) или немедленное ЧКВ (контрольная группа). В регистровую группу вошли 182 пациента, длительно получавших терапию статинами, направленных на немедленное ЧКВ в тот же период, что и рандомизированные пациенты. Медиана периода наблюдения составила 45 месяцев. Авторы сравнили частоту ИМ или смерти в течение длительного периода наблюдения. Между тремя группами не было выявлено существенных различий по большинству клинических характеристик и ранних результатов. Частота смерти/ИМ составила 11,4%, 12,9% и 13,8% в группах, принимавших аторвастатин, контрольной и регистровой группах соответственно. При многофакторном анализе только возраст пациентов (OR 1,04, 95% CI [1,02–1,07], $p < 0,001$) был идентифицирован как значимый предиктор смерти или ИМ во время наблюдения. Эти результаты позволили предположить, что 2-дневная терапия высокими дозами аторвастатина перед ЧКВ не повлияла на возникновение

перипроцедурального ИМ или отдаленные клинические исходы.

В исследовании ALPACS [50], включившем корейскую и китайскую популяцию пациентов, ранее не принимавших статины, сравнили дополнительные нагрузочные дозы аторвастатина 80 мг за 12 часов и 40 мг за 2 часа перед ЧКВ с контрольной группой пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 40 мг/сут. Авторы не выявили положительного эффекта дополнительной нагрузки аторвастатином. Апостериорный анализ показал, что через 8 часов после ЧКВ у 3,82% группы с нагрузкой аторвастатином и 7,22% группы без нагрузки наблюдался постпроцедурный диапазон СК-МВ, в 3 раза превышающий верхний предел нормы ($p = 0,27$), а через 24 ч после ЧКВ этот показатель составил 7,64% против 9,47% ($p = 1,0$). Профиль безопасности показал, что высокие дозы аторвастатина (40 мг) в срок до 1 месяца в сочетании с обычным лечением относительно безопасны и хорошо переносятся.

Однако в последние годы появляется все больше публикаций, посвященных непереносимости статинов, связанной с мышечными побочными эффектами (SAMS) [51, 52]. Было предложено множество молекулярных механизмов для объяснения мышечных жалоб, вызванных статинами, включая нарушение гомеостаза кальция, снижение пренилирования белка и снижение синтеза коэнзима Q10 (CoQ10) [53]. Показано, что помимо воздействия на CoQ10 ключевую роль в этих осложнениях статинотерапии играет митохондриальная дисфункция. Было продемонстрировано, что лактоны статина, образующиеся при воздействии на них печеночных ферментов и способствующие выведению статинов с желчью, ингибируют третий комплекс дыхательной цепи митохондрий (СIII) [54]. Наблюдаемое ингибирование СIII и связанное с ним снижение продукции митохондриального АТФ можно наблюдать у пациентов с тяжелыми побочными эффектами на мышцы, вызванными статинами [54]. В то время как неблагоприятному воздействию статинов на скелетные мышцы уделяется много внимания, о влиянии на сердечную мышцу известно сравнительно мало. Недавно было описано отрицательное влияние статинов на митохондриальную функцию кардиомиоцитов *in vitro* и *in vivo* (т.е. на мышцах) [55], но клинических наблюдений до сих пор не сообщалось.

Наоборот, широко известно, что статины благотворно влияют на функцию кардиомиоцитов и метаболическую активность [56]. Эти эффекты опосредованы ингибированием белков Rho, снижением апоптоза и увеличением доступности оксида азота преимущественно за счет статин-индуцированного ингибирования пути мевалоната, основного пути синтеза холестерина [57]. Было доказано, что при инфаркте миокарда статины уменьшают размер инфаркта через мевалонатный путь у крыс и мышей [58, 59]. Кроме того, ингибирование пути

мевалоната статинами также приводит к дифференцировке фибробластов в миофибробласты, что рассматривается как ключевой процесс улучшения сердечного фиброза [60]. Одновременно повышенное высвобождение интерлейкина (IL)-10 способствует улучшению постинфарктного ремоделирования *in vitro* и у крыс [61]. Стимуляция других цитокинов, включая IL-33 и IL-1, связана с антигипертрофическими и антиапоптотическими эффектами статинов в кардиомиоцитах человека [62]. Подобные противовоспалительные и антиапоптотические эффекты связаны с инактивацией пути толл-подобные рецепторы-4/белок NF- κ B (TLR-4/NF- κ B), который при согласованном действии на дендритные клетки приводит к подавлению воспаления, фиброза и апоптоза *in vitro* [63]. Наконец, розувастатин предотвращает перипроцедуральный инфаркт миокарда как *in vitro*, так и *in vivo* посредством ингибирования воспалительной NLRP3, молекулярной платформы, запускающей активацию воспалительных каспаз [64].

Помимо целевых эффектов на пути мевалоната, статины также оказывают благоприятное воздействие посредством различных нецелевых механизмов, влияющих на ионный гомеостаз миокарда. Недавно было продемонстрировано, что розувастатин модулирует каскад альфа-адренергических сигналов в кардиомиоцитах крысы, что приводит к снижению токов кальция L-типа и снижению скорости сокращения и расслабления [65]. Помимо передачи сигналов кальция, статины также благотворно влияют на внутриклеточный уровень калия. Наибольшее внимание было уделено воздействию на АТФ-чувствительные калиевые (КАТФ) каналы, которые необходимы для клеточной защиты во время метаболического стресса. Снижение экспрессии КАТФ-каналов в присутствии холестерина напрямую зависит от холестерин-снижающего действия статинов *in vitro* [66]. Кроме того, КАТФ-каналы играют ключевую роль в механизме закрытия поры перехода митохондриальной проницаемости (МРТР). Закрытие МРТР является способом защиты миокарда от ишемии/реперфузионного повреждения и может регулироваться статинами [67].

При наличии благотворного воздействия статинов на сердце, важно понять механизмы, лежащие в основе возможных нежелательных субклинических эффектов. Godoy J.C. et al. было описано неблагоприятное влияние аторвастатина на функцию кардиомиоцитов. Авторами было показано, что в культуре неонатальных миоцитов сердечного желудочка, а также *in vivo* у мышей ингибирование передачи сигналов Akt/mTOR аторвастатином нарушает ультраструктуру митохондрий кардиомиоцитов [55]. Белок mTOR —жизненно важный регулятор клеточных процессов, включая сохранение целостности и функции сердечно-сосудистой системы в стрессовых условиях, а также адаптацию к механическим, ишемическим и воз-

растным повреждениям миокарда [68]. Описана дифференциальная регуляция mTOR посредством продукции митохондриальных активных форм кислорода (АФК) [69]. Показано, что низкие уровни АФК активируют этот путь [69], тогда как уровни АФК от высоких до умеренных могут приводить к изменениям в ультраструктуре сердечных митохондрий и ингибированию mTOR [55]. Кроме того, разница между статинами в ингибирующей активности против mTOR может быть связана с их разной способностью проникать в клетки вследствие разной липофильности [70]. Было показано, что липофильные статины, такие как ловастатин и симвастатин, значительно повышали смертность у кардиомиопатических хомячков и усиливали поражение миокарда у собак с ишемией [71].

Таким образом, митохондрии не только играют ключевую роль в неблагоприятных воздействиях статинов на скелетные мышцы, но также, по-видимому, участвуют в неблагоприятном воздействии статинов на сердечную функцию человека [72, 73]. Помимо негативного влияния митохондриальной дисфункции на окислительно-восстановительный статус клеток, снижение продукции селенопротеинов, которое зависит от мевалонатного пути их биосинтеза, может еще больше ухудшить эту ситуацию [74].

Хотя статины, по-видимому, не оказывают клинически значимого негативного воздействия на сердце, одновременное назначение статинов с другими препаратами или воздействиями, нарушающими или напрягающими функцию митохондрий, может сместить это воздействие в сторону клинических проявлений, поскольку может привести к аддитивному влиянию на функцию сердца. Например, применение аторвастатина усиливало неблагоприятные сердечные эффекты альфа-адренергического агониста изопротеренола, которые характеризовались усилением эндотелиальной дисфункции, индукцией окислительного стресса и усилением воспалительных и апоптотических путей у крыс [75]. У людей без диагноза ишемической болезни сердца статины значительно усиливали высвобождение сердечных тропонинов после умеренных физических упражнений [76]. Кроме того, пожилые люди могут подвергаться большему риску митохондриальной токсичности лекарств, включая статины, поскольку с возрастом содержание и функция митохондрий снижаются [77]. Наконец, основное заболевание сердца может повлиять на функцию митохондрий и подвергнуть этих пациентов риску побочных эффектов статинов. В недавней работе по оценке возможных побочных эффектов статинов на сердце обсуждалась идея о том, что статины могут быть токсичными для митохондрий, что приводит к нарушению выработки АТФ и утяжелению сердечной недостаточности [78]. Авторы предположили, что не только дозировка, но и просаркопенические свойства статинов

(т.е. стимуляция мышечной атрофии) также определяют благоприятность или вредное воздействие статинов на сердечную недостаточность, поскольку эти механизмы демонстрируют высокое молекулярное сходство с саркопенией, наблюдаемой при сердечной недостаточности [78].

Нами показано, что прием статинов существенно снижает риск развития зОПМ относительно группы пациентов с нОПМ (RR 0,201; 95% CI [0,075–0,537]; $p=0,011$). При этом выполнение планового ЧКВ на фоне приема высоких и очень

высоких доз статинов почти в два раза повышает относительный риск развития нОПМ (RR 2,069; 95% CI [1,599–2,676]; $p=0,000$), а низкие дозы статинов существенно снижают этот риск (RR 0,617; 95% CI [0,405–0,940]; $p=0,019$). Важно понимать, что само по себе нОПМ не ассоциировано с неблагоприятными ишемическими событиями после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [12], однако ассоциировано с отдаленной несердечно-сосудистой смертностью и онкологическими заболеваниями,

Таблица 8. Фенотипы групп пациентов с острым перипроцедурным повреждением миокарда при плановых ЧКВ в зависимости от уровня повышения сердечных биомаркеров

Фенотип ОПМ	Группы патогенетических факторов	Предикторы ОПМ	Группа сравнения	Влияние на риск ОПМ	
Незначительное ОПМ (нОПМ) – >1 и $\leq 2 \times 99$ перцентиль URL, ассоциировано с несердечно-сосудистой смертью, онкологическими заболеваниями	Клиническое течение ИБС	Окклюзии ранее установленных стентов	Без ОПМ	↑	
	Генетические особенности пациентов	Присутствие генотипа МТ полиморфизма Met235Thr (rs699) гена AGT	Без ОПМ	↓	
	Коморбидная патология	Атеросклероз сонных артерий более 50%	Без ОПМ	↑	
		Нарушение толерантности к глюкозе	Без ОПМ	↑	
	Функция почек	Исходная нормальная СКФ	Без ОПМ	↓	
		Исходное легкое снижение СКФ	Без ОПМ	↑	
		Нормальная СКФ в постпроцедурный период	Без ОПМ	↓	
		Умеренное снижение СКФ в постпроцедурный период	Без ОПМ	↑	
	Фармакологическая стратегия сопровождения ЧКВ	Дополнительное назначение антикоагулянтов к перипроцедурному болюсу в день ЧКВ (в частности, в/в инфузия гепарина)	Без ОПМ	↓	
		Прием сахароснижающих препаратов	Без ОПМ	↓	
			Прием статинов: – малые дозы; – большие дозы; – очень большие дозы	Без ОПМ	↑ ↓ ↑ ↑
			Инфузия физиологического раствора	Без ОПМ	↓
		Тикагрелор	Без ОПМ	↑	
	Остаточная реактивность тромбоцитов на фоне ДААТ	Отсутствие реакции на ингибиторы рецепторов P2Y ₁₂ по данным агрегатограммы с АДФ, выполненной в день ЧКВ	Без ОПМ	↑	
		Хорошая реакция на аспирин по данным агрегатограммы с эпинефрином	Без ОПМ	↓	
	Особенности вмешательства	Один установленный стент при индексном вмешательстве	Без ОПМ	↓	

Фенотип ОПМ	Группы патогенетических факторов	Предикторы ОПМ	Группа сравнения	Влияние на риск ОПМ
Умеренное ОПМ (уОПМ) – >2х и ≤5х99 перцентиль URL, ассоциировано с отдаленными ишемическими событиями, кровотечениями	Клиническое течение ИБС	Клиника прогрессирующей стенокардии	Без ОПМ	↑
	Коморбидная патология	ОНМК в анамнезе	Без ОПМ	↑
	Фармакологическая стратегия сопровождения ЧКВ	В/в инфузия физиологического раствора	Без ОПМ	↓
	Функция почек	Снижение СКФ (умеренное и значимое) в постпроцедурный период	Без ОПМ	↑
	Острые осложнения ЧКВ	КИ-ОПП (1 стадия ОПП по критериям AKIN)	Без ОПМ	↑
	Особенности вмешательства	Тип С целевого стеноза	Без ОПМ	↑
Значимое ОПМ (зОПМ) – >5х99 перцентиль URL, ассоциировано с отдаленными ишемическими событиями, смертью от сердечно-сосудистых осложнений	Клиническое течение ИБС	Клиника прогрессирующей стенокардии	Без ОПМ НОПМ	↑ ↑
		Поражение ствола ЛКА ≥50%	Без ОПМ НОПМ	↑ ↑
	Генетические особенности пациентов	Присутствие генотипа ТТ полиморфизма 1565 Т>С (rs5918) гена ITGB3	НОПМ	↓
	Коморбидная патология	Фибрилляция предсердий	НОПМ	↑
		ХОБЛ	Без ОПМ НОПМ	↑ ↑
		ВБ вен нижних конечностей	НОПМ	↑
	Фармакологическая стратегия сопровождения ЧКВ	Антикоагулянты в день процедуры (дополнительно к перипроцедурному болюсу гепарина)	НОПМ	↑
		Прием статинов	НОПМ	↓

что имеет важное прогностическое значение. Возможно, именно подбор индивидуальной дозы статина является ключом к оптимизации его эффектов на миокард, в том числе и при плановых ЧКВ. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уязвимые группы, включая пожилых людей, пациентов с хронической сердечной недостаточностью, коморбидной патологией, которые могут быть более восприимчивы (в частности из-за нарушения функции митохондрий) к побочным эффектам статинов. Эти данные могут помочь в разработке более персонализированного лечения статинами.

Таким образом, на основе представленного исследования можно резюмировать, что различное сочетание предикторов ОПМ отражает патогенез развития этого перипроцедурного осложнения плановых ЧКВ, определяет его величину и прогностическое значение (табл. 8).

Выводы

Незначительное ОПМ (повышение КСФ >1 и ≤2х99 перцентиль URL) составляет наибольшую по количеству подгруппу пациентов и является фенотипом, зависящим в основном от генетических особенностей и коморбидности пациентов, фармакологической стратегии сопровождения плановых ЧКВ. Умеренное ОПМ (>2х и ≤5х99 перцентиль URL) является фенотипом, преимущественно ассоциированным со сложностью поражения целевого участка, состоянием и уязвимостью функции почек. Большое ОПМ (>5х99 перцентиль URL) является фенотипом, связанным с тяжелым поражением коронарного русла пациента, присутствием процессов воспаления.

Наибольшие различия по количеству и характеру предикторов, в том числе и генетических, были выявлены для группы НОПМ (группа 1) в сравнении

как с группой без повышения КСФ (группа 0), так и с группой зОПМ (группа 3). При этом зОПМ (группа 3) отличается по факторам формирования от группы 1 существенно, чем от группы 0 с разным направлением влияния факторов риска, связанных с фармакологической стратегией сопровождения плановых ЧКВ (применение статинов, антикоагулянтов), что требует персонализированного подхода к их назначению.

Поскольку в специальных рандомизированных контролируемых исследованиях не удалось продемонстрировать преимущества использования сильнодействующих ингибиторов P2Y12 для предотвращения риска перипроцедурного ИМ, основное внимание следует уделить предварительному выявлению факторов риска ОПМ при плановых ЧКВ, чтобы оптимизировать показания к вмешательству, внедрить превентивные стратегии и обеспечить адекватный постпроцедурный мониторинг.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Финансирование

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Source of financing

The authors declare the absence of external funding for the study and publication of the article.

Список литературы / References

1. 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(15):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa070829.
2. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, Kerneis M, Yan Y, Overtchouk P, et al.; ACTION Study Group. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J.* 2018;39(13):1100-1109. doi: 10.1093/eurheartj/ehx799.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
4. Wang HY, Xu B, Dou K, Guan C, Song L, Huang Y, et al. Implications of Periprocedural Myocardial Biomarker Elevations and Commonly Used MI Definitions After Left Main PCI. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(15):1623-1634. doi: 10.1016/j.jcin.2021.05.006.
5. Abdelmeguid AE, Ellis SG, Sapp SK, Whitlow PL, Topol EJ. Defining the appropriate threshold of creatine kinase elevation after percutaneous coronary interventions. *Am Heart J.* 1996;131(6):1097-1105. doi: 10.1016/s0002-8703(96)90083-6.
6. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, Tchong JE, Ellis SG, Kleiman NS, et al. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. *JAMA.* 1997;78(6):479-484. doi: 10.1001/jama.278.6.479.
7. Lim CC, van Gaal WJ, Testa L, Cuculi F, Arnold JR, Karamitsos T, et al. With the "universal definition," measurement of creatine kinase-myocardial band rather than troponin allows more accurate diagnosis of periprocedural necrosis and infarction after coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):653-661. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.058.
8. Tricoci P, Leonardi S, White J, White HD, Armstrong PW, Montalescot G, et al. Cardiac troponin after percutaneous coronary intervention and 1-year mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome using systematic evaluation of biomarker trends. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(3):242-251. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.043.
9. Novack V, Pencina M, Cohen DJ, Kleiman NS, Yen CH, Saucedo JF, et al. Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med.* 2012;172(6):502-508. doi: 10.1001/archinternmed.2011.2275.
10. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, et al.; Italian 'Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology' and 'Society for Invasive Cardiology-GISE' Investigators. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J.* 2005;26(15):1494-1498. doi: 10.1093/eurheartj/ehi173.
11. Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, Arraiz G, Violini R, Olivari Z, et al.; Italian Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology - GISE Investigators. Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):431-435. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957712.

12. Nalesnik EO, Repin AN. Frequency and Prognostic Value of Acute Periprocedural Myocardial Injury in Elective Percutaneous Coronary Interventions. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2024;14(1):38-51. In Russian. (Налесник Е.О., Репин А.Н. Частота и прогностическое значение острого перипроцедурного повреждения миокарда при плановых чрескожных коронарных вмешательствах. *Архив внутренней медицины*. 2024;14(1):38-51). doi: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-38-51.
13. Bulluck H, Paradies V, Barbato E, Baumbach A, Butker HE, Capodanno D, et al. Prognostically relevant periprocedural myocardial injury and infarction associated with percutaneous coronary interventions: a Consensus Document of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2021;42:2630-2642. doi: 10.1093/eurheartj/ehab271.
14. Park D, Kim Y, Yun S, Ahn J, Lee J, Kim W, et al. Frequency, causes, predictors, and clinical significance of periprocedural myocardial infarction following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2013;34:1662-1669. doi: 10.1093/eurheartj/ehb048.
15. Akchurin RS, Alekyan BG, Aronov DM, Belenkov YuN, Boytsov SA, Boldueva SA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. In Russian. (Акчурин Р.С., Алекян Б.Г., Аронов Д.М., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Болдуева С.А. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076). doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
16. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):179-184. doi: 10.1159/000339789.
17. Silvain J, Zeitouni M, Paradies V, Zheng HL, Ndrepepa G, Cavallini C, et al. Procedural myocardial injury, infarction and mortality in patients undergoing elective PCI: a pooled analysis of patient-level data. *Eur Heart J*. 2021;42:323-334. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa885.
18. Prasad A, Ribal CS, Lennon RJ, Singh M, Jaffe AS, Holmes DR. Significance of Periprocedural Myonecrosis on Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circulation: Cardiovas Int*. 2008;1:10-19. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.765610.
19. Feldman DN, Minutello RM, Bergman G, Moussa I, Wong SC. Relation of Troponin I Levels Following Nonemergent Percutaneous Coronary Intervention to Short- and Long Term Outcomes. *Am J Cardiol*. 2009;104:1210-1215. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.06.032.
20. Di Serafino L, Borgia F, Maeremans J, Pyxaras SA, De Bruyne B, Wijns W, et al. Periprocedural Myocardial Injury and Long-Term Clinical Outcome in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions of Coronary Chronic Total Occlusion. *J Inw Cardiol*. 2016;28:410-414.
21. Abu Sharar H, Helfert S, Vafaie M, Pleger ST, Chorianopoulos E, Bekeredjian R, et al. Identification of patients at higher risk for myocardial injury following elective coronary artery intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96:578-585. doi: 10.1002/ccd.28549.
22. Chen Z, Yang H, Chen Y, Ma J, Qian J, Ge J. Impact of multivessel therapy to the risk of periprocedural myocardial injury after elective coronary intervention: exploratory study. *BMC Cardiovasc Dis*. 2017;17:69. doi: 10.1186/s12872-017-0501-x.
23. Silvain J, Lattuca B, Beygui F, Rangü G, Motovska Z, Dillinger JG, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elective percutaneous coronary intervention (ALPHEUS): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2020;396:1737-1744. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32236-4.
24. Koskinas KC, Ndrepepa G, Røber L, Karagiannis A, Kufner S, Zanchin T, et al. Prognostic Impact of Periprocedural Myocardial Infarction in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Interventions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(12):e006752. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006752.
25. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2493-519. doi: 10.1093/eurheartj/ehi455.
26. Patel VG, Brayton KM, Mintz GS, Maehara A, Banerjee S, Brilakis ES. Intracoronary and noninvasive imaging for prediction of distal embolization and periprocedural myocardial infarction during native coronary artery percutaneous intervention. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):1102-1114. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000448.
27. Popma JJ, Mauri L, O'Shaughnessy C, Overlie P, McLaurin B, Almonacid A, et al. Frequency and clinical consequences associated with sidebranch occlusion during stent implantation using zotarolimus-eluting and paclitaxel-eluting coronary stents. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(2):133-139. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.832048.
28. Chan W, Stub D, Clark DJ, Ajani AE, Andrianopoulos N, Brennan AL, et al.; Melbourne Interventional Group Investigators. Usefulness of transient and persistent no reflow to predict adverse clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;109(4):478-485. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.09.037.
29. Otsuka K, Shimada K, Ishikawa H, Nakamura H, Katayama H, Takeda H, et al. Usefulness of pre- and post-stent optical frequency domain imaging findings in the prediction of periprocedural cardiac troponin elevation in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2020;35:451-462. doi: 10.1007/s00380-019-01512-z.
30. Stone GW, Maehara A, Muller JE, Rizik DG, Shunk KA, Ben-Yebuda O, et al. Plaque Characterization to Inform the Prediction and Prevention of Periprocedural Myocardial Infarction during Percutaneous Coronary Intervention: The CANARY Trial (Coronary Assessment by Near-infrared of Atherosclerotic Rupture-prone Yellow). *JACC: Cardiovasc Interv*. 2015;8:927-936. doi: 10.1016/j.jcin.2015.01.032.
31. Buse D, von Birgelen C, Zhou XY, Schmermund A, Philipp S, Sack S, et al. Impact of atherosclerotic plaque composition on coronary microembolization during percutaneous coronary interventions. *Basic Res Cardiol*. 2008;103(6):587-597. doi: 10.1007/s00395-008-0745-9.

32. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ.* 2013;22(6):399-411. doi: 10.1016/j.blc.2013.03.001.
33. Bibek SB, Xie Y, Gao JJ, Wang Z, Wang JF, Geng DF. Role of pre-procedural C-reactive protein level in the prediction of major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of longitudinal studies. *Inflammation.* 2015;38(1):159-169. doi: 10.1007/s10753-014-0018-8.
34. Padro T, Manfredini O, Bugiardini R, Canty J, Genko E, De Luca G, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):741-755. doi: 10.1093/cvr/cvaa003.
35. Scarsini R, De Maria GL, Borlotti A, Kotronias RA, Langrish JP, Lucking AJ, et al. Incremental Value of Coronary Microcirculation Resistive Reserve Ratio in Predicting the Extent of Myocardial Infarction in Patients with STEMI. Insights from the Oxford Acute Myocardial Infarction (OxAMI) Study. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(12):1148-1155. doi: 10.1016/j.carrev.2019.01.022.
36. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N, et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. *Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting.* *Lancet.* 1999;354(9195):2019-2024. doi: 10.1016/s0140-6736(99)10018-7.
37. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Abbate A, Angiolillo DJ, Valgimigli M, et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2007;100:1199-1206. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.05.048.
38. Mehilli J, Baquet M, Hochholzer W, Mayer K, Tesche C, Aradi D, et al. Randomized Comparison of Intensified and Standard P2Y12-Receptor-Inhibition Before Elective Percutaneous Coronary Intervention: The SASSICAIA Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13(6):e008649. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008649.
39. Landi A, De Servi S. Time-dependent impact of Ticagrelor and Prasugrel on infarct size: Looking beyond antiplatelet effect. *Int J Cardiol.* 2020;318:26. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.039.
40. Huang B, Qian Y, Xie S, Ye X, Chen H, Chen Z, et al. Ticagrelor inhibits the NLRP3 inflammasome to protect against inflammatory disease independent of the P2Y12 signaling pathway. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(5):1278-1289. doi: 10.1038/s41423-020-0444-5.
41. Cesarini D, Muraca I, Berteotti M, Gori AM, Sorrentino A, Bertelli A, et al. Pathophysiological and Molecular Basis of the Side Effects of Ticagrelor: Lessons from a Case Report. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10844. doi: 10.3390/ijms241310844.
42. Wernly B, Erlinge D, Pernow J, Zhou Z. Ticagrelor: a cardiometabolic drug targeting erythrocyte-mediated purinergic signaling? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320(1):H90-H94. doi: 10.1152/ajpheart.00570.2020.
43. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation.* 2004;110:674-678. doi: 10.1161/01.CIR.0000137828.06205.87.
44. Pickard JMJ, Butker HE, Crimi G, Davidson B, Davidson SM, Dutka D, et al. Remote ischemic conditioning: from experimental observation to clinical application: report from the 8th Biennial Hatter Cardiovascular Institute Workshop. *Basic Res Cardiol.* 2015;110:453. doi: 10.1007/s00395-014-0453-6.
45. Sardella G, Lucisano L, Mancone M, Conti G, Calcagno S, Stio RE, et al. Comparison of high reloading Rosuvastatin and Atorvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of Myocardial periprocedural necrosis. The ROMA II trial. *Int J Cardiol.* 2013;168:3715-3720. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.017.
46. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, et al. Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (Naples) II Trial: Impact of a Single High Loading Dose of Atorvastatin on Periprocedural Myocardial Infarction. *JACC.* 2009;54:2157-2163. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.005.
47. Vershinina EO, Repin AN, Salmnikova ES. Loading doses of statins before elective percutaneous coronary interventions. *Heart: a magazine for medical practitioners.* 2016;3(89):181-191. In Russian. (Вершинина Е.О., Репин А.Н., Сальникова Е.С. Нагрузочные дозы статинов при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016;3(89):181-191). doi: 10.18087/rbj.2016.3.2181.
48. Pan Y, Tan Y, Li B, Li X. Efficacy of high-dose rosuvastatin preloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of fourteen randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2015;14:97. doi: 10.1186/s12944-015-0095-1.
49. Veselka J, Zemčonek D, Hájek P, Malá M, Adlová R, Martinkovicová L, et al. Effect of two-day atorvastatin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention: a single-center, prospective, and randomized study. *Am J Cardiol.* 2009;104(5):630-633. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.048.
50. Jang Y, Zhu J, Ge J, Kim YJ, Ji C, Lam W. Preloading with atorvastatin before percutaneous coronary intervention in statin-naïve Asian patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A randomized study. *J Cardiol.* 2014;63(5):335-343. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.09.012.
51. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11:1-23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807.
52. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol.* 2016;32:S35-65. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.003.

53. Nikolic D, Banach M, Chianetta R, Luzzu LM, Pantea Stoian A, Diaconu CC, et al. An overview of statin-induced myopathy and perspectives for the future. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(5):601-615. doi: 10.1080/14740338.2020.1747431.
54. Schirris TJ, Renkema GH, Ritschel T, Voermans NC, Bilos A, van Engelen BG, et al. Statin-Induced Myopathy Is Associated with Mitochondrial Complex III Inhibition. *Cell Metab.* 2015;22(3):399-407. doi: 10.1016/j.cmet.2015.08.002.
55. Godoy JC, Niesman IR, Busija AR, Kassan A, Schilling JM, Schwarz A, et al. Atorvastatin, but not pravastatin, inhibits cardiac Akt/mTOR signaling and disturbs mitochondrial ultrastructure in cardiac myocytes. *FASEB J.* 2019;33(1):1209-1225. doi: 10.1096/fj.201800876R.
56. Cianflone E, Cappelletta D, Mancuso T, Sabatino J, Marino F, Scalise M, et al. Statins Stimulate New Myocyte Formation After Myocardial Infarction by Activating Growth and Differentiation of the Endogenous Cardiac Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7927. doi: 10.3390/ijms21217927.
57. Xu H, Shen Y, Liang C, Wang H, Huang J, Xue P, et al. Inhibition of the mevalonate pathway improves myocardial fibrosis. *Exp Ther Med.* 2021;21(3):224. doi: 10.3892/etm.2021.9655.
58. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):229-243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
59. Cheng C, Liu XB, Bi SJ, Lu QH, Zhang J. Inhibition of Rho-kinase is involved in the therapeutic effects of atorvastatin in heart ischemia/reperfusion. *Exp Ther Med.* 2020;20(4):3147-3153. doi: 10.3892/etm.2020.9070.
60. Emelyanova L, Sra A, Schmuck EG, Raval AN, Downey FX, Jahangir A, et al. Impact of statins on cellular respiration and de-differentiation of myofibroblasts in human failing hearts. *ESC Heart Fail.* 2019;6(5):1027-1040. doi: 10.1002/ehf2.12509.
61. Stumpf C, Petzi S, Seybold K, Wasmeier G, Arnold M, Raaz D, et al. Atorvastatin enhances interleukin-10 levels and improves cardiac function in rats after acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond).* 2009;116(1):45-52. doi: 10.1042/CS20080042.
62. Pentz R, Kaun C, Thaler B, Stojkovic S, Lenz M, Krychtiuk KA, et al. Cardioprotective cytokine interleukin-33 is up-regulated by statins in human cardiac tissue. *J Cell Mol Med.* 2018;22(12):6122-6133. doi: 10.1111/jcmm.13891.
63. Wang Q, Chen Z, Guo J, Peng X, Zheng Z, Chen H, et al. Atorvastatin-induced tolerogenic dendritic cells improve cardiac remodeling by suppressing TLR-4/NF- κ B activation after myocardial infarction. *Inflamm Res.* 2023;72(1):13-25. doi: 10.1007/s00011-022-01654-3.
64. Chen A, Chen Z, Zhou Y, Wu Y, Xia Y, Lu D, et al. Rosuvastatin protects against coronary microembolization-induced cardiac injury via inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Cell Death Dis.* 2021;12(1):78. doi: 10.1038/s41419-021-03389-1.
65. Ozturk N, Uslu S, Mercan T, Erkan O, Ozdemir S. Rosuvastatin Reduces L-Type Ca²⁺ Current and Alters Contractile Function in Cardiac Myocytes via Modulation of β -Adrenergic Receptor Signaling. *Cardiovasc Toxicol.* 2021;21(5):422-431. doi: 10.1007/s12012-021-09642-5.
66. Geiger R, Fatima N, Schooley JF Jr, Smyth JT, Haigney MC, Flagg TP. Novel cholesterol-dependent regulation of cardiac KATP subunit expression revealed using histone deacetylase inhibitors. *Physiol Rep.* 2021;8(24):e14675. doi: 10.14814/phy2.14675.
67. Rossello X, Yellon DM. The RISK pathway and beyond. *Basic Res Cardiol.* 2017;113(1):2. doi: 10.1007/s00395-017-0662-x.
68. Sciarretta S, Forte M, Frati G, Sadoshima J. New Insights Into the Role of mTOR Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2018;122(3):489-505. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311147.
69. Groenewoud MJ, Zwartkruis FJ. Rbeb and mammalian target of rapamycin in mitochondrial homeostasis. *Open Biol.* 2013;3(12):130185. doi: 10.1098/rsob.130185.
70. Irwin JC, Fenning AS, Vella RK. Statins with different lipophilic indices exert distinct effects on skeletal, cardiac and vascular smooth muscle. *Life Sci.* 2020;242:117225. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117225.
71. Mörz W, Siekmeier R, Möller HM, Wieland H, Gross W, Olbrich HG. Effects of lovastatin and pravastatin on the survival of hamsters with inherited cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2000;5(4):275-9. doi: 10.1054/JCPT.2000.16695.
72. Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, Ogusbi Y, Hama R, Kobayashi T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(2):189-99. doi: 10.1586/17512433.2015.1011125.
73. McMurray JJ, Dunselman P, Wedel H, Cleland JG, Lindberg M, Hjalmarson A, et al.; CORONA Study Group. Coenzyme Q10, rosuvastatin, and clinical outcomes in heart failure: a pre-specified substudy of CORONA (controlled rosuvastatin multinational study in heart failure). *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(15):1196-1204. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.075.
74. Moosmann B, Bebl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet.* 2004;363(9412):892-894. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15739-5.
75. Attalla DM, Ahmed LA, Zaki HF, Khattab MM. Paradoxical effects of atorvastatin in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats: Role of oxidative stress and inflammation. *Biomed Pharmacother.* 2018;104:542-549. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.005.
76. Enb S, Nurkoz SG, Sezenüz B, Cingirt M, Gölbağar İ, Abacı A. Impact of statin use on high sensitive troponin T levels with moderate exercise. *Acta Cardiol.* 2019;74(5):380-385. doi: 10.1080/00015385.2018.1510801.
77. Will Y, Shields JE, Wallace KB. Drug-Induced Mitochondrial Toxicity in the Geriatric Population: Challenges and Future Directions. *Biology (Basel).* 2019;8(2):32. doi: 10.3390/biology8020032.
78. Bielecka-Dabrowa A, Fabis J, Mikhailidis DP, von Haebling S, Sabekkar A, Rysz J, et al. Proscaropenic Effects of Statins May Limit Their Effectiveness in Patients with Heart Failure. *Trends Pharmacol Sci.* 2018;39(4):331-353. doi: 10.1016/j.tips.2018.02.003.

Распространенность гиперлипопротеидемии (а) у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0004

© А.А. Кузнецов^{1,2}, Г.С. Маль², В.М. Мануйлов³

¹ ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск

³ ГБУЗ МО «Пушкинская клиническая больница им. проф. Розанова В.Н.», Московская область

Для цитирования: Кузнецов Андрей Александрович – ORCID 0000-0001-6290-1195, Маль Галина Сергеевна – ORCID 0000-0003-1712-5005, Мануйлов Владимир Михайлович – ORCID 0000-0002-0854-8922. Распространенность гиперлипопротеидемии (а) у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;3(56):45–51. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0004

Абстракт

Цель исследования. Проанализировать распространенность гиперлипопротеидемии (а) у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском и провести поиск статистической взаимосвязи с клиническим фенотипом пациентов.

Материалы и методы. У 124 больных очень высокого сердечно-сосудистого риска в поперечном (одномоментном) исследовании определяли уровень липопротеида (а) (Лп(а)) иммунохемилюминесцентным методом. После получения результатов проводилась ассоциация повышенных значений уровня Лп(а) с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидными состояниями.

Результаты. В ходе проведения исследования показано, что средняя концентрация Лп(а) в наблюдаемой группе составила 18,8 [9,3; 42,2] мг/дл. У 33,9% больных (n=42) зарегистрировано повышение значений Лп(а) более 30 мг/дл, которое ассоциировалось с повышенным риском диагностирования перенесенного инфаркта миокарда ($\chi^2=0,003$; ОШ 3,2; 95% ДИ: 1,4-6,9; p=0,003).

Заключение. Скрининговое определение уровня Лп(а) хотя бы один раз в жизни позволяет обозначить категорию пациентов с более высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, в том числе при достижении целевых диапазонов холестерина липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: липопротеид (а), дислипидемия, сердечно-сосудистый риск.

Prevalence of hyperlipoproteidemia (a) in patients with very high cardiovascular risk

A.A. Kuznetsov^{1,2}, G.S. Mal², V.M. Manuilov³

¹ Russian Scientific Center of X-ray Radiology, Moscow, Russia

² Kursk State Medical University, Kursk, Russia

³ Pushkin Clinical Hospital named after Prof. Rozanova V.N., Moscow region, Russia

For citation: Andrei Akexandrovich Kuznetsov – ORCID 0000-0001-6290-1195, Galina Sergeevna Mal – ORCID 0000-0003-1712-5005, Vladimir Mikhailovich Manuilov – ORCID 0000-0002-0854-8922 Prevalence of hyperlipoproteidemia (a) in patients with very high cardiovascular risk. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2021;3(56):45–51. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0004.

Abstract

Aim. To analyze the prevalence of hyperlipoproteidemia (a) in patients with very high cardiovascular risk and to search for a statistical relationship with the clinical phenotype of patients.

Materials and methods. In 124 patients with very high cardiovascular risk, the level of lipoprotein (a) (Lp(a)) was determined by immunochemiluminescence in a cross-sectional (one-stage) study. After receiving the results, the association of elevated Lp(a) levels with risk factors for cardiovascular diseases and comorbid conditions was carried out.

Results. During the study, it was shown that the average concentration of Lp(a) in the observed group was 18.8 [9.3; 42.2] mg/dl. In 33.9% of patients (n=42), an increase in Lp(a) values of more than 30 mg/dl was recorded, which was associated with an increased risk of diagnosing a myocardial infarction ($\chi^2=0.003$; OR 3.2 95% CI 1.4-6.9; p=0.003).

Conclusion. Screening determination of Lp(a) levels, at least once in a lifetime, allows you to identify a category of patients with a higher risk of developing cardiovascular events, including when reaching the target ranges of low-density lipoprotein cholesterol.

Keywords: lipoprotein (a), dyslipidemia, cardiovascular risk.

Поступила/Received: 24.03.2024

Рецензия получена/Review received: 26.04.2024

Принята в печать/Accepted: 01.07.2024

Список сокращений

БСК – болезни системы кровообращения

ИМ – инфаркт миокарда

Лп(а) – липопротеид (а)

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Введение

На протяжении многих десятилетий болезни системы кровообращения (БСК) остаются ведущей причиной инвалидизации и смерти трудоспособного населения как в мире, так и в Российской Федерации. В 2020 году были представлены систематизированные результаты глобального регистра Global Burden of Disease, демонстрирующие кратное увеличение как новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире с 1990 по 2019 гг.: с 271 млн до 523 млн, так и количества смертельных исходов от данной патологии: с 12,1 млн до 18,6 млн [1]. Основным причинным фактором развития всех ССЗ является атеросклероз, интенсивность прогрессирования которого находится в непосредственной зависимости от особенностей

нарушения липидного обмена [2]. На сегодняшний день существует достаточное количество лекарственных инструментов, в том числе инновационных – «таргетных», нацеленных на количественный контроль уровня холестерина, связанного с липопротеидами низкой плотности (ХС ЛНП) – наиболее значимого и изученного лабораторного маркера атеросклероза. Согласно актуальным клиническим рекомендациям [3], у лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) с целью снижения бремени ССЗ и замедления прогрессирования атеросклероза, необходимо снижение ХС ЛНП до целевого уровня – менее 1,4 ммоль/л, однако в ряде работ показано, что, несмотря на достижение целевого диапазона, у некоторых больных сохраняется высокий риск (до 80%) развития сердечно-сосудистых катастроф [4]. По современным

представлениям, причиной этому может служить повышенный уровень липопротеида (а) (Лп(а)) – генетически детерминированного липопротеида, являющегося независимым фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза [5].

Впервые Лп(а) описал в 1963 г. K. Berg как ранее неизвестный атерогенный липопротеид плазмы крови, содержащий апобелок В100 [6]. Лп(а) состоит из липидного ядра, подобного ХС ЛНП, включая аполипопротеид В100, который связан одной дисульфидной связью с апобелком (а), имеющим структурное сходство с плазминогеном [7], что позволяет Лп(а) одномоментно влиять на атерогенез и тромбогенез. Уровень Лп(а) до 90% обусловлен генетически и передается по аутосомно-доминантному типу наследования (на хромосоме 6q26-27), оставаясь на постоянном уровне в течение всей жизни [8].

Концентрация Лп(а) у человека варьирует в широких пределах, различаясь в популяции от 0,1 мг/дл до 300 мг/дл. В Российской Федерации средние значения Лп(а) составляют 16 мг/дл (ДИ у мужчин: 5-44 мг/дл, ДИ у женщин: 6-48 мг/дл). На сегодняшний день нет единого мнения о целевом значении Лп(а). Согласно данным многочисленных клинических исследований, уровень Лп(а) более 50 мг/дл ассоциируется с повышенным ССР [9], однако в других исследованиях, в том числе с менделевской рандомизацией, показано, что наибольшее значение имеет градиция уровня Лп(а), начиная со значения 30 мг/дл [10,11]. В настоящее время не существует зарегистрированных лекарственных препаратов, позволяющих влиять на концентрацию Лп(а), тем не менее проводится ряд исследований, цель которых – показать клинические преимущества от снижения концентрации Лп(а) с помощью таргетной медикаментозной терапии [12].

Согласно современным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению нарушений липидного обмена от 2023 г. [3], определение Лп(а) рекомендовано хотя бы раз в жизни всем людям, особенно пациентам с отягощенным семейным анамнезом. Однако, обязательное определение данного показателя не входит в критерии оценки качества медицинской помощи, что приводит к гиподиагностике гиперлипопротеидемии (а) и отсутствию понимания причины клинически значимой ранней манифестации атеросклероза у конкретного больного. Таким образом, актуальным является изучение распространенности повышенного уровня Лп(а) у больных очень высокого ССР с целью накопления данных.

Цель исследования – проанализировать распространенность гиперлипопротеидемии (а) у больных с очень высоким ССР и провести поиск статистической взаимосвязи с клиническим фенотипом пациентов.

Материалы и методы

В поперечное (одномоментное) наблюдательное исследование были включены 124 больных, находящихся на лечении в кардиологическом отделении №2 круглосуточного стационара №2 ГБУЗ МО «Пушкинская клиническая больница им. проф. Розанова В.Н.» с июня 2023 года по январь 2024 года. Средний возраст участников исследования составил $60,7 \pm 10,6$ года, 40,3% из них принадлежали к мужскому полу ($n=50$). Всем пациентам было предложено однократное определение концентрации Лп(а) вместе с другими стандартными лабораторными исследованиями за счет средств больницы в частной клинико-диагностической лаборатории ООО «ДиаЛаб Плюс» по договору межлабораторного аутсорсинга. Проведение настоящего исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №3 от 16.03.2020) и соответствовало принципам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого». Все больные добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 30 до 80 лет; очень высокий ССР согласно шкале Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) для стран с очень высоким кардиоваскулярным риском – у больных в возрасте 40-69 лет, и по шкале SCORE2-OP – у больных старше 70 лет [13]; 3 пациента в возрасте 30-39 лет были включены в исследование в связи с наличием сопутствующей хронической болезни почек и скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,72 м² по формуле CKD-EPI (2 человека) и семейной гиперхолестеринемии в сочетании с факторами риска (1 человек) [3]. Критерии невключения: возраст больных старше 80 лет, отказ от участия в исследовании.

У всех пациентов фиксировали наличие традиционных факторов риска ССЗ: курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, повышенная масса тела, отягощенная наследственность по ССЗ.

Количественный уровень Лп(а) определяли иммунохемилюминесцентным методом на иммунохимическом анализаторе UniCel Dxl 600 серии Access (производитель: Beckman Coulter, США). Концентрацию ХС ЛНП определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS 120 (Китай). Пробы крови для исследований забирались однократно из локтевой вены утром, не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи.

Статистическая обработка полученных в исследовании данных проводилась с использованием компьютерной программы SPSS 28.0.1 (IBM,

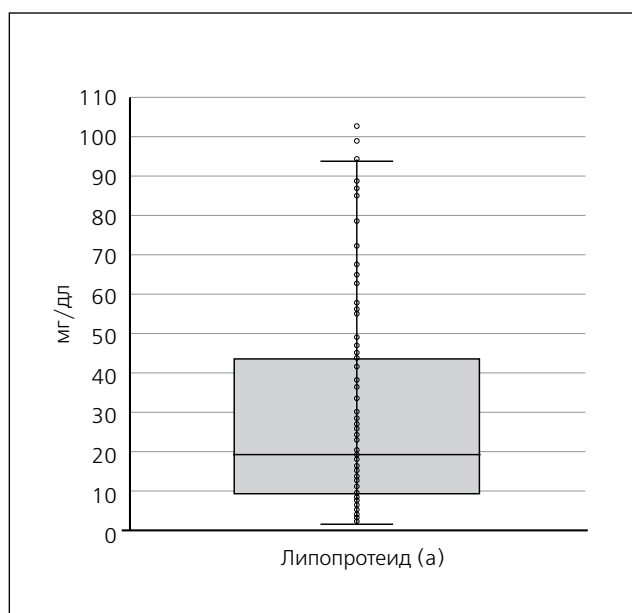
США). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса или при помощи критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых в группах менее 50). При нормальном распределении количественные показатели представлялись как $M \pm SD$, где M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, при распределении отличным от нормального – в виде медианы с указанием интерквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывались абсолютное число и/или относительная величина в процентах (%). Для оценки сопоставимости между двумя исследуемыми группами по уровню Лп(а) использовали критерий Манна-Уитни (в связи с распределением отличным от нормального у данного показателя). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнительный анализ качественных параметров использовался с применением χ^2 Пирсона, либо точного теста Фишера (для выборок менее 10).

Результаты исследования

В настоящее исследование были включены 50 мужчин и 74 женщины. Артериальная гипертензия была диагностирована у 87,9% пациентов ($n=109$), ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ) 38,7% больных ($n=48$), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 8,9% ($n=11$), ожирением страдали 45,2% ($n=56$), сахарным диабетом 2 типа – 35,5% ($n=44$), курили – 30,6% ($n=38$), концентрация ХС ЛНП среди всех пациентов составила $3,0 \pm 0,8$ ммоль/л.

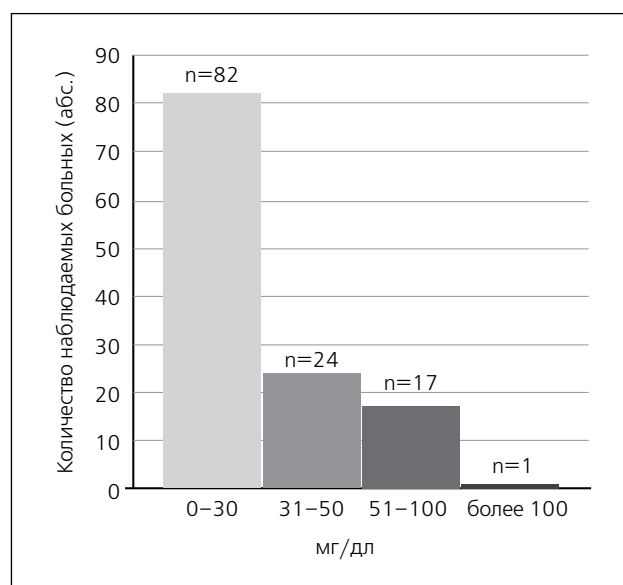
Анализ результатов исследования установил, что у 66,1% ($n=82$) его участников уровень Лп(а) не превышал целевых границ (<30 мг/дл) (рис. 1).

Рисунок 1. Распределение концентрации Лп(а) среди участников исследования



Средняя концентрация сывороточного Лп(а) среди всех пациентов составила $18,8 [9,3; 42,2]$ мг/дл (рис. 2). При этом уровень Лп(а) у больных, перенесших сердечно-сосудистые катастрофы, такие как ИМ и ОНМК, составил $25,3 [11,4; 49,4]$ мг/дл ($p < 0,05$) и $29,1 [11,9; 51,2]$ мг/дл ($p < 0,05$) соответственно, а средний возраст манифестации сердечно-сосудистых событий составил $60,1 \pm 9,5$ года – у пациентов с перенесенным ИМ и $69,4 \pm 3,9$ года – для больных, перенесших ОНМК.

Рисунок 2. Распространенность значений Лп(а) у больных с очень высоким ССР



У 33,9% ($n=42$) участников исследования уровень Лп(а) составил более 30 мг/дл и у 14,5% ($n=18$) уровень Лп(а) составил более 50 мг/дл. Сравнительная характеристика больных с нормальным и повышенным уровнем Лп(а) представлена в таблице 1.

С целью поиска взаимосвязей повышенного уровня Лп(а) (>30 мг/дл) с различными характеристиками больных был проведен однофакторный регрессионный анализ. На уровень Лп(а) не влияла половая принадлежность, курение, повышенная масса тела, отягощенная наследственность по ССЗ, сопутствующий сахарный диабет 2 типа. Не было найдено корреляционных зависимостей уровня Лп(а) от уровня ХС ЛНП ($r=0,004$, $p=0,97$) и возраста ($r=-0,16$, $p=0,08$). Не найдена достоверная зависимость повышенного уровня Лп(а) с перенесенным ОНМК ($\chi^2=0,13$, $p=0,18$), однако показана достоверная ассоциация повышения уровня Лп(а) >30 мг/дл с перенесенным ИМ. Среди больных, перенесших ИМ, было 25 (59,5%) пациентов с повышенным уровнем Лп(а) и 17 (40,5%) – со значением менее 30 мг/дл ($\chi^2=0,002$; ОШ 3,8; 95% ДИ: 1,7-8,2; $p < 0,001$). Вместе с этим перенесенный ИМ был диагностирован у 24 пациентов с нормальным значением Лп(а)

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп с дифференциацией по уровню Лп(а)

Показатель	Лп(а) менее 30 мг/дл (n=82)	Лп(а) более 30 мг/дл (n=42)	p
Возраст, годы	62,6±9,7	56,8±11,3	0,01
Мужской пол, n (%)	30 (36,6)	20 (47,6)	0,25
Артериальная гипертензия, n (%)	73 (89)	36 (85,7)	0,57
Курение, n (%)	26 (31,7)	12 (28,6)	0,84
Перенесенный ИМ, n (%)	24 (29,3)	24 (57,1)	0,003
Перенесенное ОНМК, n (%)	5 (6,1)	6 (14,3)	0,18
Отягощенная наследственность, n (%)	13 (15,8)	9 (21,4)	0,46
Ожирение, n (%)	37 (45,1)	19 (45,2)	0,99
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	31 (37,8)	13 (30,9)	0,55
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8 [2,3; 3,5]	3,1 [2,2; 3,8]	0,78

Примечания: Лп(а) – липопротеид (а), ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

(29,3%) и у 24 больного с повышенной концентрацией Лп(а) (57,1%) ($\chi^2=0,003$; ОШ 3,2; 95% ДИ: 1,4-6,9; $p=0,003$).

Обсуждение

В результате проведения многочисленных исследований было показано, что повышенный уровень Лп(а) является независимым фактором риска развития атеросклеротических ССЗ [5]. В нашем исследовании средний уровень Лп(а) среди всех его участников составил 18,8 [9,3; 42,2] мг/дл, при этом повышенный уровень Лп(а), более 30 мг/дл, определялся только у 33,9% больных, что согласуется с результатами популяционного исследования, проведенного в Соединенных Штатах Америки в 2016 году, где было показано, что из более чем 500 тыс. пациентов повышенный уровень Лп(а) был диагностирован у 35-35,9% больных [14], и не согласуется с результатами крупного Копенгагенского исследования, в котором приняли участие 9330 добровольцев, у которых средний уровень Лп(а) составил 8,5-12 мг/дл [15], что несколько ниже значений, полученных в нашем исследовании, и может быть связано с особенностями выборки больных (мы включали пациентов стационара кардиологического отделения, большая часть которых имела в анамнезе ССЗ). Также полученные нами результаты согласуются с небольшим накопленным опытом изучения распространенности гиперлипидемии (а) в Российской Федерации. Так, по представленным данным группы ученых из Красноярска, среди 263 обследованных пациентов у 43% было диагностировано повышение концентрации Лп(а) выше 30 мг/дл [16], в наблюдательном исследовании, проведенном в кардиологическом отделении ГБУЗ ГКБ №51 ДЗМ (г. Москва) в 2018-2020 гг., среди 81 исследованного больного у 29,6% уровень Лп(а) составил более 30 мг/дл [17], в 2022 г.

Гайсёнок О.В. в своем исследовании показал, что средние значения Лп(а) у больных с каротидным атеросклерозом составляют $52,8 \pm 61,4$ мг/дл [18].

Благодаря полученным данным за последние годы в многочисленных популяционных исследованиях стало ясно, что распространенность гиперлипидемии (а) достаточно высока и находится в границах от 5% до 25% у населения разных стран [19]. Обнаружение пациентов с повышенными значениями Лп(а) позволяет предотвратить сердечно-сосудистые катастрофы благодаря использованию новых таргетных классов препаратов, которые нацелены на снижение уровня Лп(а). В частности, в крупных многоцентровых рандомизированных проспективных исследованиях продемонстрировано снижение уровня Лп(а) на 25-30% в процессе длительного лечения ингибиторами пропротеин-конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, однако назначение этой группы препаратов больным с гиперлипидемией (а) может происходить только off label. Несмотря на то что сейчас единственным доступным методом снижения повышенного уровня Лп(а) является экстракорпоральное удаление липидов (имеющее значительные ограничения, такие как инвазивность и дороговизна), на сегодняшний день проходят клинические испытания II и III фазы антисмыслового олигонуклеотида – пелакарсена (TQJ230), в том числе в отделе проблем атеросклероза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России под руководством член-корр. РАН Кухарчука В.В.

При сравнительной оценке уровня Лп(а) среди всех участников нашего исследования и больных с перенесенными сердечно-сосудистыми событиями мы обнаружили повышение средних значений Лп(а) у лиц с ИМ в анамнезе до 25,3 [11,4; 49,4] мг/дл ($p<0,05$) и у больных с перенесенным ОНМК – до 29,1 [11,9; 51,2] мг/дл ($p<0,05$).

Полученные нами данные подтверждают результаты исследования, проведенного в 2020 г. группой ученых из ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург), где была продемонстрирована статистически достоверная разница в концентрации Лп(а) у больных с перенесенным ИМ в анамнезе и без него ($69,3 \pm 6,3$ нмоль/л против $14,2 \pm 12,8$ нмоль/л, $p < 0,005$) [20].

При проведении логистического однофакторного регрессионного анализа нами не найдено достоверной взаимосвязи повышенных значений Лп(а) с гендерной принадлежностью, возрастом, курением, повышенной массой тела, отягощенным наследственным анамнезом по ССЗ, сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, уровнем ХС ЛНП и перенесенным ОНМК ($\chi^2=0,13$, $p=0,18$). Однако нами выявлено, что с высокой статистической достоверностью ($p < 0,001$) перенесенный ранее ИМ увеличивает в 3,8 раза (95% ДИ: 1,7-8,2) вероятность обнаружения уровня Лп(а) более 30 мг/дл, а повышенный уровень Лп(а), в свою очередь, повышает вероятность диагностирования перенесенного инфаркта миокарда в 3,2 раза.

Заключение

Скрининговое исследование больных очень высокого ССР, госпитализированных в кардиологическое отделение, установило, что средний уровень

Лп(а) составил 18,8 [9,3; 42,2] мг/дл с повышением до 25,3 [11,4; 49,4] мг/дл ($p < 0,05$) у больных с перенесенным ИМ и до 29,1 [11,3; 51,2] мг/дл ($p < 0,05$) – у больных с перенесенным ОНМК. Вместе с тем у 33,9% пациентов диагностирована гиперлипопротеидемия (а) с концентрацией Лп(а) более 30 мг/дл. Повышенный уровень Лп(а) увеличивает вероятность диагностирования перенесенного инфаркта миокарда в 3,2 раза.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study did not have sponsorship

Список литературы / References

1. Roth GA, Mensab GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
3. Ezbov MV, Kubarchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Anciferov MB, Ansheles AA, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. In Russian. (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
4. Yang SQ, Liu HX, Yu XQ, Tong L, Chen X, Qi LY, et al. Elevated lipoprotein(a) levels as an independent predictor of long-term recurrent events in patients with acute coronary syndrome: An observational, retrospective cohort study. *Coronary Artery Dis.* 2022;33(5):385-393. doi: 10.1097/MCA.0000000000001134.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Bore'n J, Andreotti F, Watts GF, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2844-2853. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386.
6. Berg K. A new serum type system in man - the LP system. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963;59:369-382. doi: 10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x.
7. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature.* 1987;330(6144):132-137. doi: 10.1038/330132a0.
8. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa0902604.

9. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimyn L, Lopez-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1982-1989. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.063.
10. Zueva IB, Baratashevili GG, Krivonosov DS, Buch AV, Urumova EL, Sidorkevich SV, Vilyaninov VV. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor. The current state of the problem. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2017;1(57):219-255. In Russian. (Зуева И.Б., Бараташвили Г.Г., Кривоновосов Д.С., Буч А.В., Урумова Е.Л., Сидоркевич С.В., Вильянинов В.В. Липопротеин (а) как фактор сердечно-сосудистого риска. Современное состояние проблемы. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2017;1(57):219-255.
11. Dieplinger B, Lingenbel A, Baumgartner N, Poelz E, Dieplinger H, Haltmayer M, et al. Increased serum lipoprotein(a) concentrations and low molecular weight phenotypes of apolipoprotein(a) are associated with symptomatic peripheral arterial disease. *Clin Chem.* 2007;53(7):1298-1305. doi: 10.1373/clinchem.2007.088013.
12. 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.
13. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.
14. Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of elevated Lp(a) mass levels and patient thresholds in 532359 patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(11):2239-2245. doi: 10.1161/atvbaha.116.308011.
15. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008;117(2):176-184. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715698.
16. Emelianchik VS, Marcilovceva OV, Homchenkov RV, Moiseeva AM, Chernova AA, Emelianchik EU, et al. Lipoprotein (a) in the diagnosis of cardiovascular risk. The values of lipoprotein (a) and apolipoprotein B in the adult population of Krasnoyarsk. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(7):5499. In Russian. (Емельяничик В.С., Мариловцева О.В., Хомченков Р.В., Моисеева А.М., Чернова А.А., Емельяничик Е.Ю., и др. Липопротеин (а) в диагностике сердечно-сосудистого риска. Значения липопротеина (а) и аполипопротеина В во взрослой популяции г. Красноярска. Российский кардиологический журнал. 2023;28(7):5499). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5499.
17. Rogojina AA, Ivanova ON, Minushkina LO, Bragnik VA, Zubova EA, Ivanova LI, Zateishchikov DA. Lipoprotein (a) as a marker of hereditary disorders of the lipid metabolism system in patients with early manifestation of coronary heart disease. *Clinical practice.* 2023;14(2):36-43. In Russian. (Рогожина А.А., Иванова О.Н., Минушкина Л.О., Бражник В.А., Зубова Е.А., Иванова Л.А., Затеищиков Д.А. Липопротеин (а) как маркер наследственных нарушений системы липидного обмена у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца. Клиническая практика. 2023;14(2):36-43). doi: 10.17816/clinpract133628.
18. Gaisnok O.V. Analysis of predicting the detection of carotid atherosclerosis depending on the gradations of lipoprotein (a) levels. *Health risk analysis.* 2022;3:133-142. In Russian. (Гайснок О.В. Анализ прогнозирования выявления каротидного атеросклероза в зависимости от градаций уровня липопротеина (а). Анализ риска здоровью. 2022;3:133-142). doi: 10.21668/health.risk/2022.3.13.
19. Shapiro MD, Haddad T, Weintraub HS, Nicholls SJ, Kastelein J, Leitersdorf E, et al. Lipoprotein(A) levels in population with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States: a subanalysis from the Lp(A) heritage study. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(8):1633. doi: 10.1161/S0735-1097(23).02077-6.
20. Parshina SA, Sveklina TS. The diagnostic significance of lipoprotein (a) levels in the development of cardiovascular events. *Proceedings of the Russian Military Medical Academy.* 2020;39(1):112-114. In Russian. (Паршина С.А., Свеклина Т.С. Диагностическое значение уровня липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Известия Российской военно-медицинской академии. 2020;39(1):112-114). doi: 10.17816/rmtar43367.

Достижение целей в ведении пациентов с дислипидемиями в первичном звене здравоохранения: проблемы и решения

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0005

© Л.Ф. Бадамшина^{1,2}, В.В. Кашталап^{3,4}, А.С. Воробьев^{1,2}, О.В. Кудрявцева¹, И.А. Урванцева^{1,2}

- ¹ БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут
- ² БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут
- ³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово
- ⁴ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово

Для цитирования: Бадамшина Лилия Фанилевна – ORCID 0009-0007-4838-8592; Кашталап Василий Васильевич – ORCID 0000-0003-3729-616X; Воробьев Антон Сергеевич – ORCID 0000-0001-7014-2096; Кудрявцева Ольга Валерьевна – ORCID 0009-0005-5332-1910; Урванцева Ирина Александровна – ORCID 0000-0002-5545-9826. Достижение целей в ведении пациентов с дислипидемиями в первичном звене здравоохранения: проблемы и решения. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2024;3(55):52–64. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0005.

Абстракт

Цель исследования. Проанализировать осведомленность врачей первичного звена здравоохранения города Сургута в отношении принятых в действующих клинических рекомендациях «Нарушения липидного обмена» подходов к стратификации сердечно-сосудистого риска, целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), современных аспектов липидснижающей терапии.

Материалы и методы. В феврале-марте 2024 года было проведено анонимное анкетирование 93 врачей-терапевтов городских поликлиник г. Сургута. Анкета на основе положений клинических рекомендаций «Нарушения липидного обмена», разработанная сотрудниками кафедры кардиологии Сургутского государственного университета (СурГУ), состояла из трех блоков и содержала 15 вопросов с несколькими возможными вариантами ответов, касающихся проблемы дислипидемии (анкета-опросник приведена в приложении к статье). Протокол исследования и анкета для опроса врачей утверждены Локальным этическим комитетом СурГУ. Все врачи были проинформированы о цели исследования и дали информированное добровольное согласие на участие в нем.

Результаты. 85% опрошенных врачей верно определили очень высокий ССР. 92% опрошенных терапевтов наблюдают в своей клинической практике пациентов очень высокого и высокого ССР. Наиболее назначаемыми статинами были аторвастатин и розувастатин. 40% врачей предпочитают аторвастатин из-за его доступности и льготных условий, 34% врачей чаще назначают розувастатин в связи с его высокой эффективностью. Более 48% врачей наиболее часто назначают розувастатин в дозе 10–20 мг, в то время как 69% терапевтов отдают предпочтение аторвастатину в дозе 20 мг и 30% – в дозе 40 мг. Розувастатин

в дозе 40 мг применяют только 3% врачей первичного звена, а аторвастатин в дозе 80 мг применяется только 1 специалистом. Причинами, ограничивающими использование статинов в максимальных дозах, были: 1) 60% опрошенных врачей – из-за возможности развития побочных эффектов и серьезных осложнений, а также из-за опасений по поводу риска прогрессирования заболеваний печени; 2) 20% опрошенных врачей – ввиду опасности развития рабдомиолиза. Среди опрошенных 51% и 21% врачей знают об эффективности и безопасности алирокумаба и эволокумаба соответственно. После достижения целевых значений ХС ЛНП у пациента с высоким и очень высоким ССР, получающего максимальную дозу статина, 46% респондентов ответили: «сохранить лечение в такой же дозировке», 52% респондентов считают возможным снизить дозу статина. При обнаружении выраженной гиперхолестеринемии 53% респондентов склоняются к назначению лечения, при недостижении целевых показателей ЛНП направляют пациента к врачу-липидологу. Всего 17% опрошенных предложили сразу направить пациента к врачу-липидологу. После необоснованной отмены 78% опрошенных врачей часто возобновляют терапию статинами.

Заключение. Опрос практикующих врачей-терапевтов амбулаторных медицинских организаций г. Сургута показал, что специалисты в большинстве случаев имеют достаточно знаний о стратификации ССР, однако в реальной практике сохраняется низкая частота применения статинов в высокоинтенсивных режимах, использования комбинированной липидснижающей терапии, недостаточны знания специалистов первичного звена о возможностях эффективной маршрутизации пациентов с тяжелыми дислипидемиями.

Ключевые слова: очень высокий сердечно-сосудистый риск, опрос, врачи первичного звена, холестерин липопротеидов низкой плотности, розувастатин, аторвастатин.

Achieving goals in managing dyslipidemia patients in primary care: challenges and solutions

© L.F. Badamshina^{1,2}, V.V. Kashtalap^{3,4}, A.S. Vorobyev^{1,2}, O.V. Kudryavtseva¹, I.A. Urvantseva^{1,2}

¹ District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut

² Surgut State University, Surgut

³ Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

⁴ Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo

For citation: Badamshina Liliya Fanilevna – ORCID 0009-0007-4838-8592; Kashtalap Vasily Vasilievich – ORCID 0000-0003-3729-616X; Vorobyov Anton Sergeevich – ORCID 0000-0001-7014-2096; Kudryavtseva Olga Valerievna – ORCID 0009-0005-5332-1910; Urvantseva Irina Aleksandrovna – ORCID 0000-0002-5545-9826. Achieving goals in managing dyslipidemia patients in primary care: challenges and solutions. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2024;3(56):52–64. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0005.

Abstract

Purpose of the study. To analyze the awareness of primary care physicians in the city of Surgut regarding approaches to cardiovascular risk stratification adopted in the current clinical guidelines “Lipid Metabolism Disorders”, target levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and modern aspects of lipid-lowering therapy.

Materials and methods. In February-March 2024, an anonymous survey of 93 general practitioners from city clinics in Surgut was conducted. The questionnaire based on the provisions of the clinical recommendations “Lipid metabolism disorders”, developed by employees of the Department of Cardiology of Surgut State University (SurSU), consisted of three blocks and contained 15 questions with several possible answers regarding the problem of dyslipidemia (the questionnaire is given

in the appendix to the article). The protocol of the study and the questionnaire for interviewing doctors were approved by the Local Ethics Committee of Surgut State University. All doctors were informed about the purpose of the study and gave informed voluntary consent to participate in it.

Results. 85% of the surveyed doctors correctly identified a very high SVR. 92% of surveyed therapists observe patients with very high and high cardiovascular risk in their clinical practice. The most prescribed statins were atorvastatin and rosuvastatin. 40% of doctors prefer atorvastatin because of its availability and preferential terms, 34% of doctors more often prescribe rosuvastatin due to its high effectiveness. More than 48% of doctors most often prescribe rosuvastatin at a dose of 10-20 mg, while 69% of physicians prefer atorvastatin at a dose of 20 mg and 30% at a dose of 40 mg. Rosuvastatin at a dose of 40 mg is used by only 3% of primary care physicians, and atorvastatin at a dose of 80 mg is used by only 1 specialist. Reasons limiting the use of statins in maximum doses: 1) 60% of surveyed doctors due to the possibility of side effects and serious complications, as well as concerns about the risk of progression of liver disease. 2) 20% of surveyed doctors refuse due to the risk of developing rhabdomyolysis. Among the respondents, 51% and 21% of doctors are aware of the effectiveness and safety of alirocumab and evolocumab, respectively. After achieving the target values of LDL cholesterol in a patient with high and very high cardiovascular risk receiving the maximum dose of a statin, 46% of respondents responded to maintain treatment at the same dosage, 52% of respondents considered it possible to reduce the dose of statin. If severe hypercholesterolemia is detected, 53% of respondents are inclined to prescribe treatment; if the target LDL levels are not achieved, they refer the patient to a lipidologist. Only 17% of respondents suggested immediately referring the patient to a lipidologist. After unjustified withdrawal, 78% of surveyed doctors often resume statin therapy.

Conclusion: a survey of practicing physicians in outpatient medical organizations in Surgut showed that specialists in most cases have sufficient knowledge about the stratification of CV risk, however, in real practice there remains a low frequency of use of statins in high-intensity regimens, the use of combination lipid-lowering therapy, and insufficient knowledge of primary care specialists on the possibilities of effective routing of patients with severe dyslipidemia.

Keywords: very high cardiovascular risk, survey, primary care physicians, low-density lipoprotein cholesterol, rosuvastatin, atorvastatin.

Received/Поступила: 12.04.2024

Review received/Рецензия получена: 06.05.2024

Accepted/Принята в печать: 01.07.2024

Введение

Пациенты с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) являются наиболее частой категорией больных, наблюдающихся у врачей первичного звена здравоохранения. На формирование ССР значимое влияние оказывает нескорректированная дислипидемия, которая характеризуется высокой распространенностью в развитых странах мира, несмотря на проводимые профилактические мероприятия [1]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, среди взрослых лиц выявляемость дислипидемии составляет до 60%, а среди пациентов

с установленным диагнозом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — достигает 95% [2]. Ведение пациентов с установленной дислипидемией должно соответствовать требованиям клинических рекомендаций в отношении эффективной липидснижающей терапии, соблюдение которых позволит снизить ССР, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов с ССЗ [3-5]. Однако в реальной клинической практике эффективность липидснижающей терапии у пациентов с высоким риском и очень высоким ССР является недостаточной (от 11% до 52%) [6], что связано с низкой приверженностью и пациентов к лечению, и врачей к назначению эффективных схем лечения,

а также с социально-экономическими факторами, ограничивающими возможность назначения дорогостоящей инновационной липидснижающей терапии. Несмотря на десятилетия клинического использования и стремительного расширения арсенала гиполипидемических препаратов (эзетимиб, PCSK9-таргетная терапия), в нашей стране по-прежнему статины часто назначаются в малых дозах без дальнейшей титрации и на ограниченный по времени срок. Исследования, посвященные проблеме изучения осведомленности врачей первичной амбулаторной практики о подходах к современному ведению пациентов с дислипидемией, представляет определенный интерес.

Цель исследования

Проанализировать осведомленность врачей первичного звена здравоохранения города Сургута в отношении принятых в действующих клинических рекомендациях «Нарушения липидного обмена» подходов к стратификации сердечно-сосудистого риска, целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), современных аспектов липидснижающей терапии.

Материалы и методы исследования

В феврале-марте 2024 года было проведено анонимное анкетирование 93 врачей-терапевтов городских поликлиник г. Сургута. Анкета на основе положений клинических рекомендаций «Нарушения липидного обмена», разработанная сотрудниками кафедры кардиологии Сургутского государственного университета (СурГУ), состояла из трех блоков и содержала 15 вопросов с несколькими возможными вариантами ответов, касающихся проблемы дислипидемии (анкета-опросник приведена в приложении к статье). Протокол исследования и анкета для опроса врачей утверждены Локальным этическим комитетом СурГУ. Все врачи были проинформированы о цели исследования и дали информированное добровольное согласие на участие в нем.

Результаты

По результатам распределения участников опроса по стажу работы, было выявлено следующее: 41% (n=38) опрошенных врачей имеют стаж от 3 до 10 лет, 28% (n=26) имеют стаж менее 3 лет, 20% (n=19) врачей работали от 10 до 20 лет и 11% (n=10) имеют стаж более 20 лет (табл. 1). Эти данные указывают на менее достаточную квалификацию и ограниченный опыт респондентов, что непосредственно сказывается на информированности.

В вопросе о стратификации ССР большинство 85% (n=79) опрошенных врачей верно определили очень высокий ССР (табл. 2). Однако при рассмотрении высокого ССР только треть опрошенных врачей верно определили целевые значения ЛНП, 61% (n=56) терапевтов определили риск как очень высокий. При этом 92% (n=85) опрошенных терапевтов наблюдают в своей клинической практике пациентов очень высокого и высокого ССР.

Аторвастатин и розувастатин являются наиболее назначаемыми статинами среди врачей первичного звена (рис. 1). В ходе опроса выяснилось, что 40% врачей предпочитают аторвастатин из-за его доступности и условий его предоставления пациентам по льготному лекарственному обеспечению. Однако 34% врачей чаще назначают розувастатин в связи с его высокой эффективностью. Примечательно, что 10% терапевтов назначают симвастатин, который имеет более низкую эффективность, чем другие статины, особенно у пациентов с высоким уровнем ССР. Вероятно, такое назначение связано с льготными условиями предоставления симвастатина.

Выявлено, что большинство врачей-терапевтов, зачастую ограничиваются назначением статинов в низких и умеренных дозах (рис. 2). Согласно проведенному опросу, более 48% врачей наиболее часто назначают розувастатин в дозе 10-20 мг, в то время как 69% терапевтов отдают предпочтение аторвастатину в дозе 20 мг и 30% – в дозе 40 мг.

Таблица 1. Стаж работы

Стаж работы	менее 3 лет	от 3 до 10 лет	от 10 до 20 лет	более 20 лет
Число врачей, % (n)	28 (n=26)	41 (n=38)	20 (n=19)	11 (n=10)

Таблица 2. Стратификация сердечно-сосудистого риска

Критерии	Очень высокий ССР	Высокий ССР	Умеренный ССР
Критерии очень высокого ССР %, n, врачей	85% (79)	13% (13)	1% (1)
Критерии высокого ССР %, n, врачей	61% (56)	34% (31)	5% (5)

Необходимо отметить, что практически нет назначений розувастатина в дозе 40 мг – этот режим применяют только 3% врачей первичного звена, а аторвастатин в дозе 80 мг применяется только 1 специалистом.

Указанные тенденции сформировались, вероятно, из-за опасений в отношении риска побочных эффектов высоких доз статинов. Так, наиболее распространенными причинами, ограничивающими использование статинов в максимальных дозах

Рисунок 1. Распределение ответов на вопрос «Какие гиполипидемические препараты Вы часто назначаете в своей клинической практике?» (возможны несколько вариантов ответа)

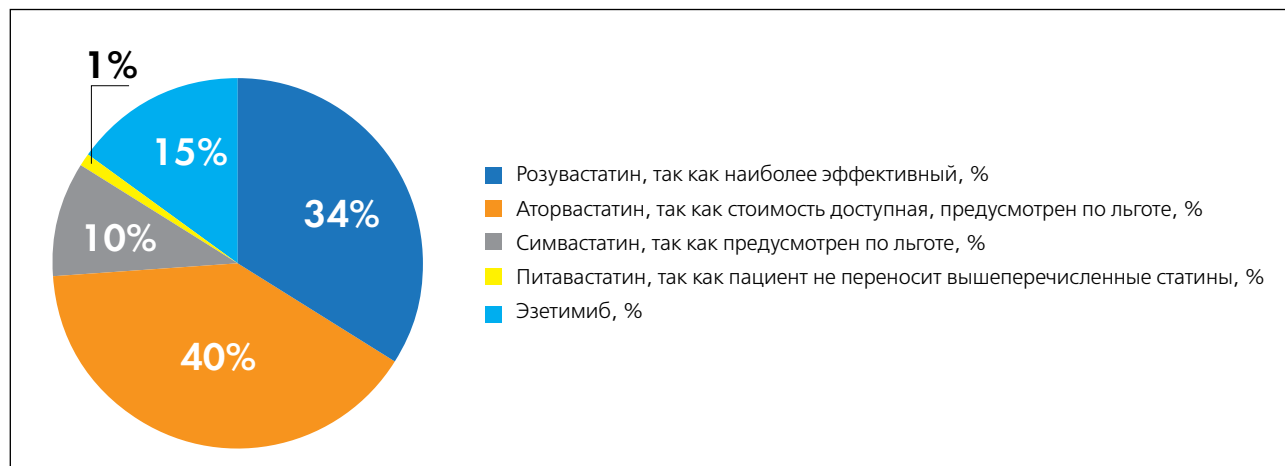
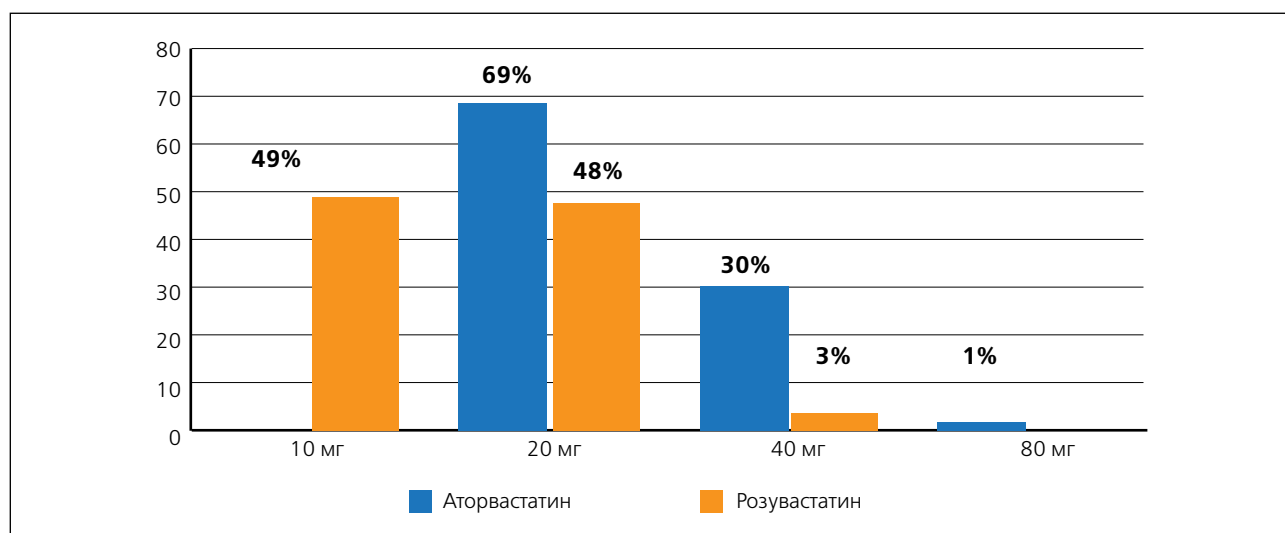


Таблица 3. Ответы респондентов распределились следующим образом

Текст ответа:	Р.К.О	% от Р.К.О
Розувастатин, так как наиболее эффективный	62	34
Аторвастатин, так как стоимость доступная, предусмотрен по льготе	72	40
Симвастатин, так как предусмотрен по льготе	18	10
Питавастатин, так как пациент не переносит вышеперечисленные статины	1	1
Эзетимиб	27	15
Итого	180	100%

Примечания: Р.К.О. – реальное количество ответов; % от Р.К.О. – процент от реального количества ответов.

Рисунок 2. Распределение ответов на вопрос «Какие Вы назначаете дозы статинов наиболее часто?» (выбрать статин с указанием дозы)



(рис. 3), выявленными в результате опроса, являются, по ответам врачей, опасения возможности развития побочных эффектов и серьезных осложнений, а также опасения по поводу риска прогрессирования заболеваний печени при приеме данных препаратов в высоких дозах. Это мнение поддержали около 60% респондентов-врачей, отвечавших на анкету. Вторым по значимости аргументом против использования статинов в максимальных дозах является опасность развития рабдомиолиза. Это мнение было высказано 20% опрошенных врачей. На третьем месте стоит доступность препаратов, включающая стоимость лекарств и социальный статус пациента. Это мнение было поддержано 10% респондентов и 8% врачей, которые отмечают список препаратов, предоставляемых по льготной цене.

Опрос также выявил, что большинство врачей-терапевтов первичного звена хорошо осведомлены об инновационном классе липидснижающих лекарственных препаратов – ингибиторах PCSK9.

Среди опрошенных 51% врачей знают об эффективности и безопасности алирокумабома, 21% врачей знакомы с эволокумабом, однако 15% врачей испытывают затруднения с ответом на данный вопрос, 13% врачей информированы о возможностях инклизирана.

Таким образом, результаты опроса указывают на то, что участковые врачи-терапевты зачастую ограничиваются применением статинов в малых и средних дозах. Стоит отметить, что у медицинских работников первичного звена имеется достаточная осведомленность по вопросу ингибиторов PCSK9, особенно в отношении алирокумаба и эволокумаба.

Анализ ответов врачей по тактике ведения при развитии побочных эффектов на фоне максимальных доз статинов показал (рис. 4), что при повышении уровня печеночных маркеров цитолиза у пациентов высоким и очень высоким ССР 40% врачей рекомендуют применять гепатопротектор, более 20% врачей снижают дозу

Рисунок 3. «На Ваш взгляд, что может ограничивать назначения гиполипидемической терапии в максимальных дозах (розувастатин 40 мг, аторвастатин 80 мг), пациентам с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском?» (возможны несколько вариантов ответа)

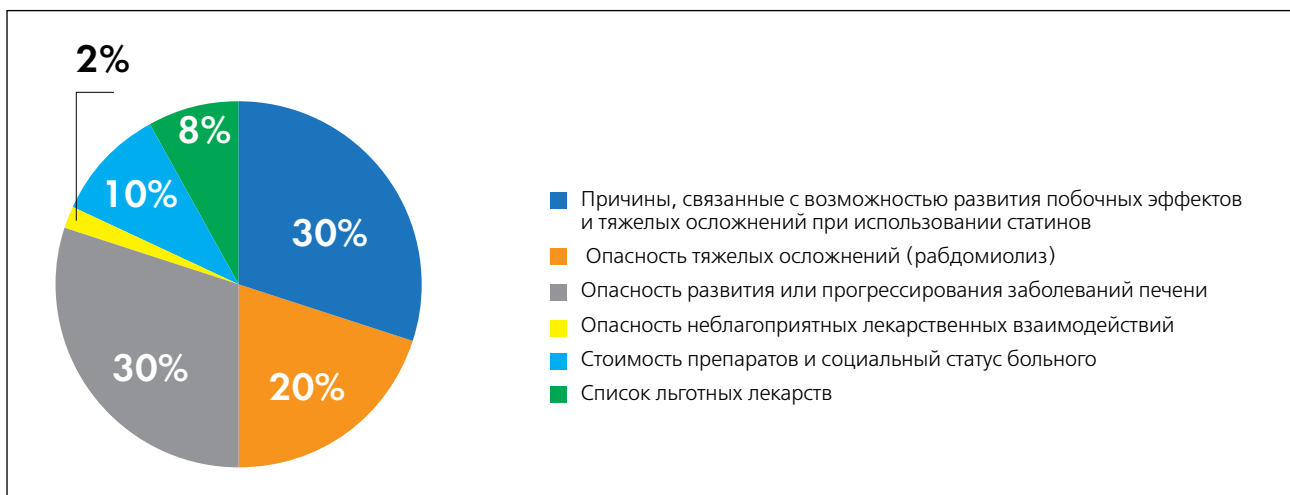


Рисунок 4. Распределение ответов на вопрос «На Ваш взгляд, тактика врача при повышении АСТ, АЛТ менее 3 верхних границ нормы у пациента с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, получающего максимальную дозировку статина» (возможны несколько вариантов ответа)

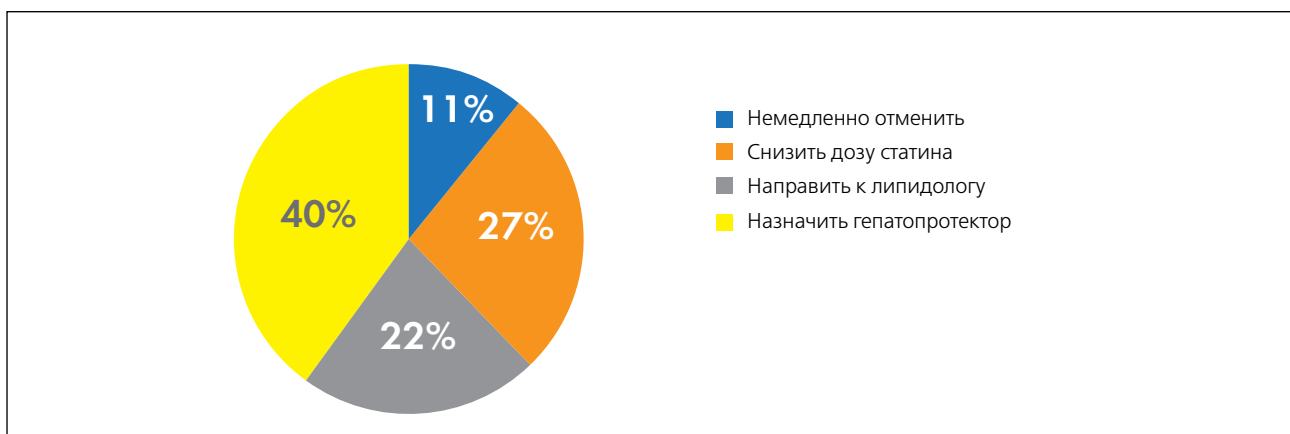


Рисунок 5. Тактика врача при возникновении миалгии

препарата и направляют пациентов к врачу-липидологу. К сожалению, 11% опрошенных врачей выбрали опцию немедленно отменить статин.

На вопрос «На Ваш взгляд, тактика врача при возникновении миалгии у пациента с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, получающего максимальную дозировку статина (розувастатин 40 мг, аторвастатин 80 мг) в сочетании с эзетимибом, при значении креатинкиназы менее 4 верхних границ нормы» были получены неоднозначные ответы (рис. 5). Большинство, а именно 34% опрошенных врачей указали, что необходимо сохранить лечение, контроль показателя в динамике, что соответствует актуальным клиническим рекомендациям. 25% респондентов предложили снизить дозу препарата, в то время как 20% опрошенных врачей решили направить пациентов к врачу-липидологу в липидный кабинет на базе окружного кардиологического диспансера, сохраняя при этом текущее лечение. К сожалению, 21% врачей выбрали отменить лечение липидснижающими препаратами до выяснения этиологии миалгии.

По мнению 46% (n=43) респондентов, после достижения целевых значений ХС ЛНП у пациента с высоким и очень высоким ССР, который получает максимальную дозу статина (розувастатин 40 мг, аторвастатин 80 мг), необходимо сохранить лечение в такой же дозировке. В свою очередь, 52% (n=48) респондентов считают возможным снизить дозу статина, так как целевые значения ЛНП были достигнуты.

Вопрос о тактике врача при обнаружении выраженной гиперхолестеринемии (ЛНП более 4,9 ммоль/л, общий холестерин более 8 ммоль/л и триглицериды выше 5 ммоль/л) после исключения вторичной дислипидемии вызывает различные толкования у врачей. Опрос показал, что 53% (n=49) респондентов склоняются к назначению лечения и оценке липидограммы через 3 месяца, при недостижении целевых показателей ЛНП направляют пациента к врачу-липидологу. Ответ «назначить гиполипидемическую терапию и направить к липидологу» был выбран 30%

(n=28) респондентов. Всего 17% (n=16) опрошенных предложили сразу направить пациента к врачу-липидологу.

На вопрос «На Ваш взгляд, тактика врача при недостижении целевых значений ЛНП у пациента с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском?» большинство (60%) опрошенных врачей ответили направить пациента к врачу-липидологу. 34% респондентов отметили необходимость увеличить дозу статина до максимальной и инициировать назначение эзетимиба. 7% врачей посчитали необходимым оставить лечение в прежнем объеме, так как пациент получает большое количество лекарственных препаратов.

В ходе анкетирования был представлен вопрос: «Как часто в Вашей клинической практике возобновляется гиполипидемическая терапия пациентам, имеющим высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск, после необоснованного отказа от статинов?» В результате опроса 78% (n=73) врачей сообщили, что такое возобновление происходит часто, в то время как 8% (n=7) отметили его редкость. Лишь 14% (n=13) врачей указали, что последующая терапия возобновляется только у примерно половины пациентов.

По мнению 47% опрошенных врачей, предпочтительной стратегией убеждения пациентов в необходимости пожизненного приема липидснижающей терапии является информирование пациентов о благоприятном прогнозе и хорошей переносимости статинов. В то же время 39% врачей-терапевтов ответили, что необходимо акцентировать внимание пациентов, что именно ССЗ являются главной причиной смертности, а коррекция дислипидемии – наиболее важной составляющей для увеличения продолжительности жизни. Кроме того, 13% врачей считают важным акцентировать внимание пациентов на необходимости достижения целевых значений ЛНП.

Обсуждение

Анализ результатов опроса участковых врачей-терапевтов первичного звена здравоохранения

г. Сургута выявил определенные проблемы в понимании специалистами цели и задач ведения пациентов с дислипидемиями с высоким и очень высоким ССР. Ключевым аспектом эффективного ведения таких пациентов является ясное понимание необходимости достижения корректных целей липидснижающей терапии, а также долговременное удержание целевых значений ЛНП в достигнутых пределах. Это подразумевает реализацию максимально агрессивного подхода к первичной и вторичной профилактике у пациентов с дислипидемиями. При этом 92% опрошенных врачей-терапевтов встречают в своей клинической практике в основном пациентов очень высокого и высокого ССР и 85% респондентов корректно определили целевые значения ЛНП в зависимости от ССР. Однако после достижения этих целевых уровней 50% опрошенных врачей предпочитают снижать интенсивность статинотерапии, назначенной в стационаре, а не пролонгируют агрессивный подход, и это является значимой и пока нерешенной проблемой первичного звена здравоохранения.

Низкая частота применения высокоинтенсивных режимов статинотерапии на амбулаторном этапе лечения ограничивает возможности липидснижающей терапии в профилактике ССР. По результатам проведенного анкетирования, одной из причин такой ситуации является боязнь врачей назначать высокие дозы статинов из-за возможных побочных эффектов. Кроме того, ограничения льготного лекарственного обеспечения в отношении розувастатина и эзетимиба, а также ингибиторов PCSK9 могут ассоциироваться с недостаточным использованием ресурса липидснижающей терапии по улучшению прогноза пациентов с высоким и очень высоким ССР. Аналогичные результаты были получены в других исследованиях. Так, в отечественном регистровом исследовании АРГО (n=18 273 пациента, 2013–2014 гг.) почти половине пациентов с дислипидемией статины не были назначены совсем, а у тех, кому они были назначены, цели лечения не были достигнуты из-за неэффективной дозы статинов. Например, розувастатин в дозе 40 мг получали лишь 0,7% пациентов регистра [7]. По результатам проведенного опроса, терапевты чаще используют низкие и умеренные дозы статинов. Сходная частота назначения режимов статинотерапии выявлена по данным регистра АТЕРОСТОП (2017–2022 гг.) [8], где наиболее назначаемыми препаратами были розувастатин 10 мг, аторвастатин 20 мг, питавастатин 4 мг, симвастатин 40 мг, а также реже применялась схема розувастатин 20 мг/аторвастатин 40 мг (3,8%) и розувастатин 40 мг/аторвастатин 80 мг (2,6%). Всего от 2 до 4% пациентов с высоким, очень высоким ССР достигли целевых уровней ЛНП. Согласно исследованию DA VINCI высокоинтенсивная монотерапия статинами применялась у 20% и 38% пациентов с очень высоким риском первичной и вторичной профилактики соответственно [9]. По данным другого

исследования с включением более 500 000 участников с сахарным диабетом (61%) и атеросклеротическими заболеваниями (49%) было выявлено, что лишь 15,0% пациентов была назначена терапия высокоинтенсивными статинами, и 22,5% пациентов из тех, кто исходно получал высокоинтенсивную терапию статинами на амбулаторном этапе, переводились в дальнейшем на режим умеренной или низкоинтенсивной терапии в течение 15 месяцев [10]. Так, в Иордании по результатам исследования только 49% пациентов получали аторвастатин 40 мг для вторичной профилактики [11]. В США (2018-2019 гг.) проводилось исследование с целью оценки частоты назначения статинов в высокой дозе пациентам с атеросклеротическими заболеваниями (600 000 пациентов). Установлено, что только половина больных получала статины и менее четверти из них – высокие дозы [12].

Известно, что наиболее эффективное лечение пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена, в том числе и с семейной гиперхолестеринемией, проводится в специализированных структурах на базе кардиологических диспансеров или региональных медицинских организаций – в липидных кабинетах и центрах. Основная цель такого направления – подтверждение диагноза, определение наиболее эффективной тактики лечения, а также проведение каскадного скрининга и диспансерного динамического наблюдения за такими пациентами [13]. Однако только половина опрошенных врачей-терапевтов считает необходимым направить пациентов с некорректированной обычными подходами к лечению дислипидемией к врачу-липидологу при наличии такой возможности. Расширение возможностей липидных кабинетов и центров по каскадному скринингу и по отбору пациентов на адресную помощь в назначении липидснижающей терапии может изменить ситуацию по низкой выявляемости семейных форм дислипидемии [14], так как, по данным ряда авторов, именно эта тяжелая группа пациентов остается недоисследованной и недополеченной [15].

Следует отметить, что по данным настоящего опроса врачи первичного звена не склонны самостоятельно инициировать назначение сложных схем липидснижающей терапии, предпочитая направлять пациентов в липидный кабинет кардиологического диспансера (и то только 60% из них). Повышение информированности врачей первичного звена о безопасности фармакотерапии статинами, о возможностях комбинированной липидснижающей терапии позволит повысить уверенность врачей первичного звена в отношении достижения и стойкого удержания целевых значений ЛНП.

Еще одной возможностью для улучшения сложившихся в первичном звене здравоохранения подходов к ведению пациентов с дислипидемиями является ясная индикация целей, продолжительности лечения дислипидемии и четкой

маршрутизации пациента после индексного эпизода острого коронарного синдрома и/или перенесенного чрескожного коронарного вмешательства. В выписном эпикризе у всех таких больных должны содержаться следующие обязательные пункты для исполнения на амбулаторном этапе: необходимость явки в поликлинику в течение 3 дней после выписки из стационара (в соответствии с приказом Минздрава РФ №68н), индикация группы ССР (очень высокого), необходимая для достижения цели лечения – целевое значение ЛНП (менее 1,4 ммоль/л), указание на назначение и неопределенно долгую пролонгацию применения статинов в высоких дозах ± эзетимиб + PCSK9-таргетная терапия (например, алирокумаб), указание на необходимую периодичность контроля достижения целевого показателя ЛНП, четкая маршрутизация пациента (липидный кабинет) при исходно высоких значениях ЛНП >5,0 ммоль/л [5]. Такой подход по четкой маршрутизации пациентов с дислипидемией после выписки из стационара по поводу лечения индексного эпизода острого коронарного синдрома прекрасно зарекомендовал себя в проекте ACS EuroPath IV [6].

По результатам анализа сложившейся в Европе реальной клинической практики экспертами были сформулированы 10 предложений по изменениям в стационаре и в течение 12 месяцев после выписки с целью улучшения контроля уровня липидов:

- систематическое применение высокоинтенсивных статинов,
- обязательное назначение статинов в высокоинтенсивном режиме при поступлении в стационар по поводу острого коронарного синдрома,
- назначение комбинации статинов с эзетимибом перед выпиской из стационара,
- назначение при необходимости комбинации статинов и/или эзетимиба с ингибиторами PCSK9/бемпедоевой кислотой (в России не зарегистрирована) перед выпиской из стационара (фактически речь идет о необходимости инициации в стационаре высокоэффективной комбинированной липидснижающей терапии)
- скрининг на семейную гиперхолестеринемию во время госпитализации,
- планирование первого контрольного визита в течение 4-6 недель после выписки из стационара,
- ранняя и эффективная передача липидных рекомендаций в выписном эпикризе,
- лечение непереносимости для выявления максимально переносимой липидснижающей терапии
- поэтапная оптимизация липидснижающей терапии на амбулаторном этапе (если не было сделано на этапе стационарного лечения) с помощью PCSK9-таргетной терапии
- повышение приверженности пациента путем упрощения лечения и информирования пациента обо всех изменениях в лечении [6].

В ходе исследования была выявлена проблема низкой приверженности пациентов гипополипидемической терапии. Большинство опрошенных респондентов подтвердили, что они часто возобновляют гипополипидемическую терапию пациентам высокого и очень высокого ССР. Так, по некоторым данным, приверженность пациентов статинам колеблется от 30% до 60% во всем мире, и менее половины людей, которым назначают статины, достигают целевого уровня ЛНП. Распространенные среди пациентов факторы, связанные с несоблюдением режима приема статинов, включают негативное восприятие применения статинов из-за боязни побочных эффектов, сомнений в необходимости длительного их приема и отсутствия субъективной эффективности. Все это постулирует необходимость системной информационной работы с пациентами по улучшению приверженности длительному приему статинов как основы современной липидснижающей терапии.

Заключение

Опрос практикующих врачей-терапевтов амбулаторных медицинских организаций г. Сургута показал, что специалисты в большинстве случаев имеют достаточно знаний о стратификации ССР, однако в реальной практике сохраняется низкая частота применения статинов в высокоинтенсивных режимах, использования комбинированной липидснижающей терапии, недостаточны знания специалистов первичного звена о возможностях эффективной маршрутизации пациентов с тяжелыми дислипидемиями, что требует оптимизации подходов по непрерывному медицинскому образованию практикующих врачей в вопросах длительной и эффективной терапии дислипидемий на основе известных и хорошо зарекомендовавших себя организационных технологий и улучшения знаний по аспектам клинических рекомендаций.

Финансирование

Научное исследование осуществляется в рамках реализации государственного задания Сургутского государственного университета (г. Сургут), а также темы поисковых научных исследований 0419-2023-0001 «Управление рисками, ассоциированными с коморбидностью, у пациентов с болезнями системы кровообращения на основе применения инновационных лечебно-диагностических и реабилитационных медицинских технологий» НИИ КПССЗ (г. Кемерово), № государственной регистрации 123033000027-3 от 30.03.2023.

Financing

Scientific research is carried out within the framework of the implementation of the state assignment of Surgut State University (Surgut), as well as the topics of

exploratory scientific research 0419-2023-0001 "Risk management associated with comorbidity in patients with diseases of the circulatory system based on the use of innovative therapeutic, diagnostic and rehabilitation medical technologies" Research Institute of the CPSSZ (Kemerovo), state Registration 123033000027-3 from 30.03.2023.

Конфликт интересов

Конфликт интересов: не заявлен.

Conflict of interest

Conflict of interest: none declared.

Анкета

Уважаемый коллега! Просим Вас пройти анонимный опрос, посвященной проблеме дислипидемии (недостижение целевых значений ХС ЛНП). Результаты данного опроса будут использованы только в обобщенном виде.

Просим Вас дать максимально честные ответы, отражающие Вашу точку зрения по различным вопросам. Подойдите к ответам на вопросы внимательно, в первую очередь опираясь на Ваш профессиональный и личный опыт.

1 Блок социологические вопросы:

1.1 Стаж работы:

• менее 3 лет	• от 3 до 10 лет	• от 10-20 лет	• более 20 лет
---------------	------------------	----------------	----------------

2. Блок стратификация сердечно-сосудистого риска, классы гиполипидемических средств

2.1 Определите сердечно-сосудистый риск (в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями) у пациентов, имеющих:

2.1.1.

- Документированное атеросклеротическое ССЗ, включая ОКС, ИБС, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий;
- атеросклеротическое ССЗ по данным обследований — значимая АСБ (стеноз >50%);
- СД + поражение органов-мишеней, ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД с длительностью >20 лет;
- ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м², SCORE $\geq 10\%$;
- СГХС в сочетании с АССЗ или ФР

Очень высокий сердечно-сосудистый риск	Высокий сердечно-сосудистый риск	Умеренный сердечно-сосудистый риск	Низкий сердечно-сосудистый риск
--	----------------------------------	------------------------------------	---------------------------------

2.1.2

- Значимо выраженный ФР — ОХС >8 ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л и/или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.;
- СГХС без ФР;
- СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с ФР;
- Умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² SCORE $\geq 5\%$ и <10%;
- Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) >25–49%)

Очень высокий сердечно-сосудистый риск	Высокий сердечно-сосудистый риск	Умеренный сердечно-сосудистый риск	Низкий сердечно-сосудистый риск
--	----------------------------------	------------------------------------	---------------------------------

2.2. Как часто в Вашей клинической практике встречаются пациенты, имеющие высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск?

• Часто

• Редко

2.3. Какие гиполипидемические препараты Вы часто назначаете в своей клинической практике? (возможны несколько вариантов ответа)

- Розувастатин, так как наиболее эффективный
- Аторвастатин, так как стоимость доступная, предусмотрен по льготе
- Симвастатин, так как предусмотрен по льготе
- Питавастатин, так как пациент не переносит вышеперечисленные статины
- Эзетимиб

2.4 Какие Вы назначаете дозы статинов наиболее часто? (ВЫБРАТЬ СТАТИН С УКАЗАНИЕМ ДОЗЫ)

Розувастатин в дозе:

- 10 мг
- 20 мг
- 40 мг

Аторвастатин в дозе:

- 20 мг
- 40 мг
- 80 мг

2.5 Какие из перечисленных гиполипидемических средств Вы знаете? (возможны несколько вариантов ответа)

• Эволокумаб

• Алирокумаб

• Инклисиран

• Затрудняюсь ответить

3. Блок основные причины, ограничивающие применение гиполипидемической терапии и достижение целевых значений ХС ЛНП**3.1. «На Ваш взгляд, что может ограничивать назначение гиполипидемической терапии в максимальных дозах (розувастатин 40 мг, аторвастатин 80 мг) пациентам с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском?» (возможны несколько вариантов ответа)**

- Причины, связанные с возможностью развития побочных эффектов и тяжелых осложнений при использовании статинов
- Опасность тяжелых осложнений (рабдомиолиз)
- Опасность развития или прогрессирования заболеваний печени
- Опасность неблагоприятных лекарственных взаимодействий
- Стоимость препаратов и социальный статус больного
- Список льготных лекарств
- Собственный опыт
- Другое

3.2. «На Ваш взгляд, тактика врача при повышении АСТ, АЛТ менее 3 верхних границ нормы у пациента с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, получающего максимальную дозировку статина (розувастатин 40 мг, аторвастатин 80 мг)»? (возможны несколько вариантов ответа)

- Немедленно отменить
- Снизить дозу статина
- Направить к липидологу
- Назначить гепатопротектор

3.3. «На Ваш взгляд, тактика врача при возникновении миалгии у пациента с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, получающего максимальную дозировку статина (розувастатин 40 мг, аторвастатин 80 мг) в сочетании с эзетимибом, при КФК менее 4 верхних границ нормы»? (возможны несколько вариантов ответа)

- Немедленно отменить до выяснения причины миалгии
- Не отменять лечение, контроль КФК в динамике
- Снизить дозу статина
- Не отменяя лечение, направить к липидологу

3.4. «На Ваш взгляд, после достижения целевых значений ХС ЛНП у пациента с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, получающего максимальную дозировку статина (розувастатин 40 мг, аторвастатин 80 мг), статины можно?» (выберете один вариант ответа)

- Отменить, так как целевой уровень ХС ЛНП достигнут
- Снизить дозу статина, так как целевой уровень ХС ЛНП достигнут
- Оставить лечение в прежнем объёме

3.5. «На Ваш взгляд, тактика врача при впервые выявленной выраженной гиперхолестеринемии (ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л, общий холестерин более 8 ммоль/л, триглицериды более 5 ммоль/л), после исключения вторичной дислипидемии?» (выберете один вариант ответа)

- Сразу направить к липидологу
- Назначить гиполипидемическую терапию, направить к липидологу
- Назначить лечение, оценить липидограмму через 3 мес, в случае недостижения целевых значений ХС ЛНП направить к липидологу

3.6. «На Ваш взгляд, тактика врача при недостижении целевых значений ХС ЛНП у пациента с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском?» (возможны несколько вариантов ответа)

- Увеличить дозировку статина до максимальной, затем добавить эзетимиб
- Оставить лечение в прежнем объёме, т.к. пациент получает большое количество лекарств или высок риск побочных эффектов
- Направить к липидологу

3.7. Как часто в Вашей клинической практике возобновляется гиполипидемическая терапия пациентам, имеющим высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск, после необоснованного отказа от статинов?

- Часто
- Приблизительно половине пациентов
- Редко

3.8. «На Ваш взгляд, какая стратегия убеждения пациентов предпочтительнее?»

- Убедить в благоприятном прогнозе и хорошей переносимости статинов
- Пояснить, что ССЗ являются главной причиной смертности в РФ
- Упомянуть о роли клинических рекомендаций
- Убеждать не нужно, решение принимает пациент

Благодарим Вас за согласие принять участие в нашем исследовании!

Список литературы / References

1. Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2012;110(6):823-825. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.062.
2. Elisaf M, Tsimibodimos V. Editorial: secondary dyslipidemias. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:22-23. doi: 10.2174/1874192401105010022.
3. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart J.* 2018;39,3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
4. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
5. Ezbov MV, Kukbarchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. In Russian. (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
6. Schiele F, Catapano AL, De Caterina R, Laufs U, Jukema JW, Zaman A, Sionis A. Quality Control to improve low-density lipoprotein cholesterol management in patients with acute coronary syndromes based on the ACS EuroPath IV project *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2024;13(1):46-54. doi: 10.1093/ehjacc/zuad119.
7. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, Vygodin VA, Shuraev AY, Tkacheva ON, Lisbuta AS. Analysis of the prevalence of hypercholesterolemia in an outpatient practice (according to the ARGO study). Part 1. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015;11(3):253-260. In Russian. (Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н., Лишута А.С. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО). Ч. 1. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):253-260).
8. Sergienko IV, Ansheles AA, Boytsov SA. Risk factors, lipid profile indicators and lipid-lowering therapy in patients of different cardiovascular risk categories: Atherostop registry data. *JAD.* 2023;2(51):43-53. In Russian. (Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Бойцов С.А. Факторы риска, показатели липидного профиля и гиполлипидемическая терапия у пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска: данные регистра Атеростоп. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;2(51):43-53). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0005.
9. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P, Bray S, Kiru G, et al.; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(11):1279-1289. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
10. Lin I, Sung J, Sanchez RJ, Mallya UG, Friedman M, Panaccio M, et al. Patterns of Statin Use in a Real-World Population of Patients at High Cardiovascular Risk. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(6):685-698. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.6.685.
11. Gharaibeh L, Zoubi S Al, Sartawi H, Ayyad D, Al-Hawamdeh M, Alrashdan R. The appropriateness of the use of statins for the secondary and primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a cross-sectional study from Jordan. *Eur Rev Med Pharmacol SciYear.* 2023;27(12):5480-5492. doi: 10.26355/eurrev_202306_32785.
12. Nelson AJ, Haynes K, Shambhu S, Eapen Z, Cziraky MJ, Nanna MG, et al. High-Intensity Statin Use Among Patients With Atherosclerosis in the U.S. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(18):1802-1813. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.048.
13. Yezhov MV, Sergienko IV, Kolmakova TE, Tmoyan NA, Chubykina UV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA. Familial hypercholesterolemia. M.: Patiss LLC, 2021. P. 84. In Russian. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Колмакова Т.Е., Тмоян Н.А., Чубыкина У.В., Близнюк С.А., Алексеева И.А. Семейная гиперхолестеринемия. М.: ООО «Патисс», 2021. С. 84.
14. Chubykina UV, Ezbov MV, Rozbkova TA, Tamaeva BM, Sokolov AA, Ersbova AI, et al. Compliance of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: 5-year follow-up of the renaissance registry. *Russian Cardiology Bulletin.* 2023;18(3):35-48. In Russian. (Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А., Тамаева Б.М., Соколов А.А., Ериова А.И., и др. Комплаентность пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией: 5 лет наблюдения регистра ренессанс. Кардиологический вестник. 2023;18(3):35-48). doi: 10.17116/Cardiobulletin20231803135.
15. 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. Проект Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4489). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4489.

Особенности воспалительного ответа моноцитов у пациентов с ранним развитием ИБС

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0006

© Т.В. Блохина¹, Т.В. Кириченко^{1,2}, Ю.В. Маркина², У.С. Хованцева², С.Г. Козлов¹, И.С. Мельников¹, С.А. Базанович¹

¹ ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

² ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского», Москва

Для цитирования: Блохина Татьяна Владимировна – ORCID 0009-0006-1870-0314, Кириченко Татьяна Владимировна – ORCID 0000-0002-2899-9202, Маркина Юлия Владимировна – ORCID 0000-0002-3781-6340, Хованцева Ульяна Сергеевна – ORCID 0000-0002-2875-6999, Козлов Сергей Геннадьевич – ORCID 0000-0001-8800-1670, Мельников Иван Сергеевич – ORCID 0000-0001-5241-3091, Базанович Сергей Александрович – ORCID 0000-0001-5504-8122. Особенности воспалительного ответа моноцитов у пациентов с ранним развитием ИБС. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;3(56):65–72. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0006.

Абстракт

Цель. Нарушение воспалительного ответа моноцитов/макрофагов является важным механизмом в патогенезе атеросклероза, лежащего в основе ИБС. Целью настоящего исследования явилось изучение секреции воспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами/макрофагами у пациентов с ранним развитием ИБС.

Материалы и методы. В исследование включены 73 пациента, в том числе 38 больных с рано возникшей ИБС и 35 пациентов без ИБС, сопоставимых по полу и возрасту. Первичную культуру CD14+ моноцитов получали методом иммуномагнитной сепарации. Для стимуляции воспалительного ответа добавляли в культуру клеток липополисахарид (ЛПС) на 24 ч на 1 и 6 сутки. Базальную и ЛПС-стимулированную секрецию цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и МСР-1 оценивали методом иммуноферментного анализа на 2 и 7 сутки культивирования. Для определения показателей, независимо связанных с наличием ИБС, и оценки выраженности такой связи был выполнен логистический регрессионный анализ.

Результаты. Уровень базальной секреции ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, МСР-1 был выше у больных ИБС по сравнению с пациентами контрольной группы. Уровни повторно стимулированной секреции ФНО- α и уровни ЛПС-стимулированной и повторно стимулированной секреции ИЛ-1 β на вторые и шестые сутки также были выше у больных ИБС. Уровни стимулированной секреции ИЛ-6 не имели различий у больных ИБС и у пациентов контрольной группы. Ни базальная, ни стимулированная секреция ИЛ-8 не отличалась у пациентов обеих групп. ЛПС-стимулированная секреция МСР-1 на вторые сутки также не отличалась у пациентов обеих групп. Повторно стимулированная секреция МСР-1 была выше у больных ИБС. Результаты логистического регрессионного анализа показали, что уровни секреции ИЛ-1 β и ИЛ-6 являются независимыми предикторами

наличия рано возникшей ИБС наряду с курением, индексом массы тела и уровнем холестерина ЛВП в сыворотке крови.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о провоспалительной активации моноцитов/макрофагов у больных с рано возникшей ИБС, что проявлялось в повышении базальной и индуцированной секреции провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , MCP-1 и в меньшей степени ИЛ-6.

Ключевые слова: ИБС, моноциты, воспалительные цитокины, иммунная толерантность.

Features of the inflammatory response of monocytes in patients with premature coronary artery disease

© T.V. Blokhina¹, T.V. Kirichenko^{1,2}, Yu.V. Markina², U.S. Khovantseva², S.G. Kozlov¹, I.S. Melnikov¹
S.A. Bazanovich¹

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

² Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

*For citation: Blokhina Tatyana Vladimirovna – ORCID 0009-0006-1870-0314, Kirichenko Tatyana Vladimirovna – ORCID 0000-0002-2899-9202, Markina Yulia Vladimirovna – ORCID 0000-0002-3781-6340, Khovantseva Ulyana Sergeevna – ORCID 0000-0002-2875-6999, Kozlov Sergey Gennadievich – ORCID 0000-0001-8800-1670, Melnikov Ivan Sergeevich – ORCID 0000-0001-5241-3091, Bazanovich Sergey Alexandrovich – ORCID 0000-0001-5504-8122. Features of the inflammatory response of monocytes in patients with premature coronary artery disease. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2024;3(56):65–72. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0006.*

Abstract

Objective. Impaired monocyte/macrophage inflammatory response is an important mechanism in the pathogenesis of atherosclerosis. The aim of the study was to investigate the secretion of inflammatory cytokines by cultured monocytes/macrophages from patients with premature coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. The study included 73 people: 38 patients with CAD, 35 patients without CAD, matched by gender and age. A primary culture of CD14+ monocytes was obtained by immunomagnetic separation. To stimulate the inflammatory response, LPS was added to the cell culture for 24 hours on days 1 and 6. Basal and LPS-stimulated secretion of the cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 and MCP-1 was assessed by ELISA on days 2 and 7 of cultivation. Logistic regression analysis was performed to assess the role of the inflammatory response of monocytes along with traditional cardiovascular risk factors in the development of CAD.

Results. The levels of basal secretion of TNF- α , IL-1, IL-6, MCP-1 were higher in patients with CAD compared to participants in the control group. The level of re-stimulated secretion of TNF- α and levels of LPS-stimulated and re-stimulated secretion of IL-1 on the second and sixth days also were higher in the group with CAD. Levels of stimulated IL-6 secretion didn't differ between the groups. Neither basal nor stimulated secretion of IL-8 differed between the CAD and control groups. LPS-stimulated MCP-1 secretion on the second day did not differ in CAD and control group. Restimulated MCP-1 secretion was higher in the CAD group. The results of logistic regression analysis showed that the secretion of IL-1 β and IL-6 is independent predictor of the premature CAD, along with smoking, body mass index and serum HDL cholesterol levels.

Conclusion. Thus, the study revealed pro-inflammatory activation of monocytes/macrophages in patients with premature CAD, which consists of an increase in the basal and induced secretion of inflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , MCP-1 and, to a lesser extent, IL-6.

Keywords: premature coronary artery disease, monocytes, inflammatory cytokines, immune tolerance.

Received/Поступила: 21.03.2024

Review received/Рецензия получена: 25.04.2024

Accepted/Принята в печать: 01.07.2024

Введение

Воспаление является одним из важнейших механизмов развития атеросклероза, лежащего в основе ишемической болезни сердца (ИБС). Моноциты – ключевые клетки воспаления, которые принимают участие на всех этапах его развития [1]. Ранее была продемонстрирована провоспалительная активация моноцитов при атеросклерозе [2]. Целью настоящего исследования явилась оценка секреции воспалительных цитокинов, культивируемых моноцитами/макрофагами, у пациентов с рано возникшей ИБС.

Материалы и методы

В исследование включены 73 пациента: 38 больных с рано возникшей стабильной ИБС, в том числе 30 мужчин в возрасте до 55 лет с манифестацией ИБС до 50 лет, а также 8 женщин в возрасте до 65 лет с манифестацией ИБС до 60 лет, у которых при коронароангиографии (КАГ) или компьютерной томографической ангиографии (КТА) коронарных артерий было выявлено их гемодинамически значимое поражение; 35 пациентов контрольной группы, в том числе 19 мужчин в возрасте до 55 лет и 16 женщин в возрасте до 65 лет, у которых отсутствовали клинические проявления ИБС и не было выявлено стенозирующего коронарного атеросклероза при КАГ или КТА коронарных артерий. Показания для проведения КАГ или КТА коронарных артерий у пациентов контрольной группы определялись их лечащими врачами. Гемодинамически значимым считали поражение коронарных артерий, приводящее к уменьшению диаметра просвета ствола левой коронарной артерии и/или магистральной коронарной артерии (передней нисходящей, огибающей, правой) и/или ветви второго порядка диаметром >2 мм на 50% и более [3].

В исследование не включались мужчины старше 55 лет и женщины старше 65 лет; пациенты с семейной гиперхолестеринемией, уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) >4,9 ммоль/л, нестабильной стенокардией, в первые 2 месяца после инфаркта миокарда (ИМ), коронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства; с наличием вируса иммунодефицита человека, гепатита, сифилиса; пациенты со злокачественными

новообразованиями; с клиническими и лабораторными признаками острого инфекционного заболевания в течение двух предшествующих месяцев.

Всем участникам исследования было проведено обследование с оценкой традиционных факторов риска ИБС, КТА коронарных артерий или КАГ. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ 28.11.2022 г. Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации 1964 г. Все участники подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование секреции провоспалительных цитокинов в первичной культуре моноцитов

Забор крови осуществляли из локтевой вены в вакуумные пробирки BD Vacutainer (Becton Dickinson, США), содержащие этилендиаминуксусную кислоту (1,6 мг на 1 мл крови) и ингибитор протеаз апротинин (50КМЕ на 1 мл крови). Все эксперименты проводились в течение 2 часов после забора крови.

Уровень базальной и стимулированной секреции воспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) оценивали в первичной культуре моноцитов больных с ИБС и пациентов контрольной группы. Из цельной крови всех участников исследования была получена лейкоцитарная фракция клеток крови методом центрифугирования в градиенте фиколла с последующим выделением клеток CD14+ с использованием колонок для иммуномагнитной сепарации и парамагнитных наночастиц (Miltenyi Biotec, США). Выделенные клетки культивировали в двух лунках культурального планшета в количестве 500 000 клеток на лунку в 0,5 мл культуральной среды X-VIVO (Lonza, Германия) в CO₂-инкубаторе при 37 °C в течение 24 часов. В первой лунке оценивали базальную секрецию воспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами. Во вторую лунку добавляли бактериальный липополисахарид (ЛПС) в концентрации 1 мкг/мл для стимуляции воспалительного ответа. Образцы культуральной жидкости получали через 24 часа для определения спонтанной и ЛПС-стимулированной секреции воспалительных

цитокинов. После 5 суток «отдыха» проводили повторную ЛПС-стимуляцию клеток второй лунки в течение 24 часов для оценки толерантности иммунного ответа. Концентрацию воспалительных цитокинов в образцах культуральной жидкости определяли методом иммуоферментного анализа с использованием коммерческих наборов DuoSet ELISA (R&D Systems, США).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics v. 27.0 (SPSS Inc., США) и Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Собранные количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также в виде медианы и квартилей (25-й и 75-й процентиля). Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерий Шапиро-Уилка W (Shapiro-Wilk's W test). Для сравнительного анализа данных пациентов обеих групп были использованы методы непараметрической статистики: точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса – при сравнении качественных признаков, U-критерий Манна-Уитни – при сравнении количественных признаков в двух независимых группах. Логистический регрессионный анализ использовался для обнаружения независимых факторов риска, связанных с повышенной вероятностью выявления ИБС у мужчин в возрасте до 55 лет и у женщин в возрасте до 65 лет. Включаемые в регрессионную модель показатели определяли при помощи критерия Вальда. Для оценки качества модели использовали критерий согласия Хосмера-Лемешева, R2 Нэйд-желкерка и ROC-анализ. Результаты проведенного ROC-анализа, а также критерий Юдена использовали для вычисления оптимальной точки отсечения.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 1. Пациенты с ранним развитием ИБС чаще страдали артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), чаще курили, чаще имели повышенный уровень ХС ЛНП и имели более высокий индекс массы тела (ИМТ).

В таблице 2 представлены результаты измерения концентрации цитокинов в первичной культуре моноцитов вошедших в исследование пациентов. Больные с ранним развитием ИБС по сравнению с пациентами контрольной группы имели более высокую базальную секрецию ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и MCP-1. Больные с ранним развитием ИБС также имели более высокую ЛПС-стимулированную секрецию ИЛ-1 β на вторые сутки и ФНО- α , ИЛ-1 β , MCP-1 на шестые сутки. Ни базальная, ни стимулированная секреция ИЛ-8 не имели различий среди больных ИБС и пациентов контрольной группы.

Для определения показателей, независимо связанных с наличием рано возникшей ИБС, и оценки выраженности связи, был выполнен логистический регрессионный анализ. На основании данных корреляционной матрицы (дополнительные материалы) из анализа были исключены показатели, не влияющие на исход (отнесение в группу больных ИБС) или влияющие на исход опосредованно через другие показатели. В однофакторный логистический регрессионный анализ в качестве вероятных предикторов наличия рано возникшей ИБС вошли пол, курение, ИМТ, АГ, СД, уровень моноцитов, нейтрофилов, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, MCP-1, ХС ЛВП. В результате отбора, согласно критерию Вальда ($p < 0,05$), курение, ИМТ, уровни ХС ЛВП, ИЛ-1 β и ИЛ-6 включили в многофакторную регрессионную модель (табл. 3). Результат теста Хосмера-Лемешева для полученной модели

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатели	С ранним развитием ИБС (n=38)	Контрольная группа (n=35)	p
Возраст, годы	54 [50; 55]	52 [46; 59]	0,588
Мужчины/женщины	30 (79%)/8 (21%)	19 (54%)/16 (46%)	0,05
Артериальная гипертензия	34 (94%)	19 (54%)	<0,001
Сахарный диабет	15 (42%)	0	<0,001
Курение	24 (67%)	8 (23%)	<0,001
Неблагоприятная наследственность в отношении ИБС	11 (31%)	8 (23%)	0,427
ХС ЛНП >3 ммоль/л	35 (92%)	16 (46%)	<0,001
ХС ЛВП <1 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин	21 (55%)	24 (69%)	0,168
Ожирение ИМТ, кг/м ²	8 (21%); 28 [27; 29]	5 (14%); 6 [24; 28]	0,66; 0,005

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХС – холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ИМТ – индекс массы тела. Данные представлены в виде медианы и квартилей первого и третьего (Me [Q₁; Q₃]).

составил 0,129, R2 Нэйджелкерка – 0,557. Таким образом, тест Хосмера-Лемешева показывает, что наблюдаемая частота событий соответствует ожидаемой частоте событий в подгруппах модельной популяции, а R2 Нэйджелкерка показывает, что модель приемлема для использования.

ROC-анализ полученной модели продемонстрировал площадь под кривой (AUC) $0,88 \pm 0,045$ (95% ДИ: 0,79-0,97), $p < 0,001$. Модель верно классифицировала 85,3% пациентов с чувствительностью 90,3% и специфичностью 81,1% при пороге отсечения 0,61 (рис. 1).

Причины раннего возникновения ИБС остаются невыясненными и не обусловлены только наличием

традиционных факторов риска. Воспаление играет важную роль на всех стадиях развития атеросклероза. В связи с этим в последние годы интенсивно изучаются процессы, происходящие при развитии воспалительной реакции, в попытке прогнозирования и поиска новых способов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В результате настоящего исследования выявлена провоспалительная активация моноцитов/макрофагов у пациентов с рано возникшей ИБС, которая заключается в повышении базальной и индуцированной секреции воспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , MCP-1 и в меньшей степени – ИЛ-6. Результаты логистического регрессионного анализа показали,

Таблица 2. Секреция воспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами

Секреция цитокина, пг/мл		С ранним развитием ИБС (n=38)	Контрольная группа (n=35)	p
ФНО- α	Базальная секреция	228 [216; 239]	192 [138; 213]	<0,001
	1 стимуляция ЛПС (2-е сут)	3780 [2801; 5882]	3578 [2376; 4694]	0,25
	2 стимуляция ЛПС (6-е сут)	239 [215; 289]	186 [151; 206]	<0,001
ИЛ-1 β	Базальная секреция	181 [134; 194]	110 [104; 154]	<0,001
	1 стимуляция ЛПС (2-е сут)	1536 [968; 1890]	858 [724; 1070]	<0,001
	2 стимуляция ЛПС (6-е сут)	108 [93; 118]	87 [71; 101]	0,001
ИЛ-6	Базальная секреция	327 [303; 451]	301 [271; 370]	0,006
	1 стимуляция ЛПС (2-е сут)	27879 [8674; 40646]	33397 [26839; 37803]	0,136
	2 стимуляция ЛПС (6-е сут)	1213 [1101; 2114]	1542 [1070; 2077]	0,833
ИЛ-8	Базальная секреция	7057 [4840; 9102]	5910 [4555; 7805]	0,200
	1 стимуляция ЛПС (2-е сут)	202035 [182065; 212726]	162656 [147135; 212360]	0,09
	2 стимуляция ЛПС (6-е сут)	20111 [12130; 23951]	20217 [12769; 28073]	0,649
MCP-1	Базальная секреция	3092 [2103; 4771]	1923 [1486; 2539]	<0,001
	1 стимуляция ЛПС (2-е сут)	39240 [16253; 70233]	31526 [20192; 55952]	0,624
	2 стимуляция ЛПС (6-е сут)	10173 [2813; 23221]	2910 [1764; 4097]	0,003

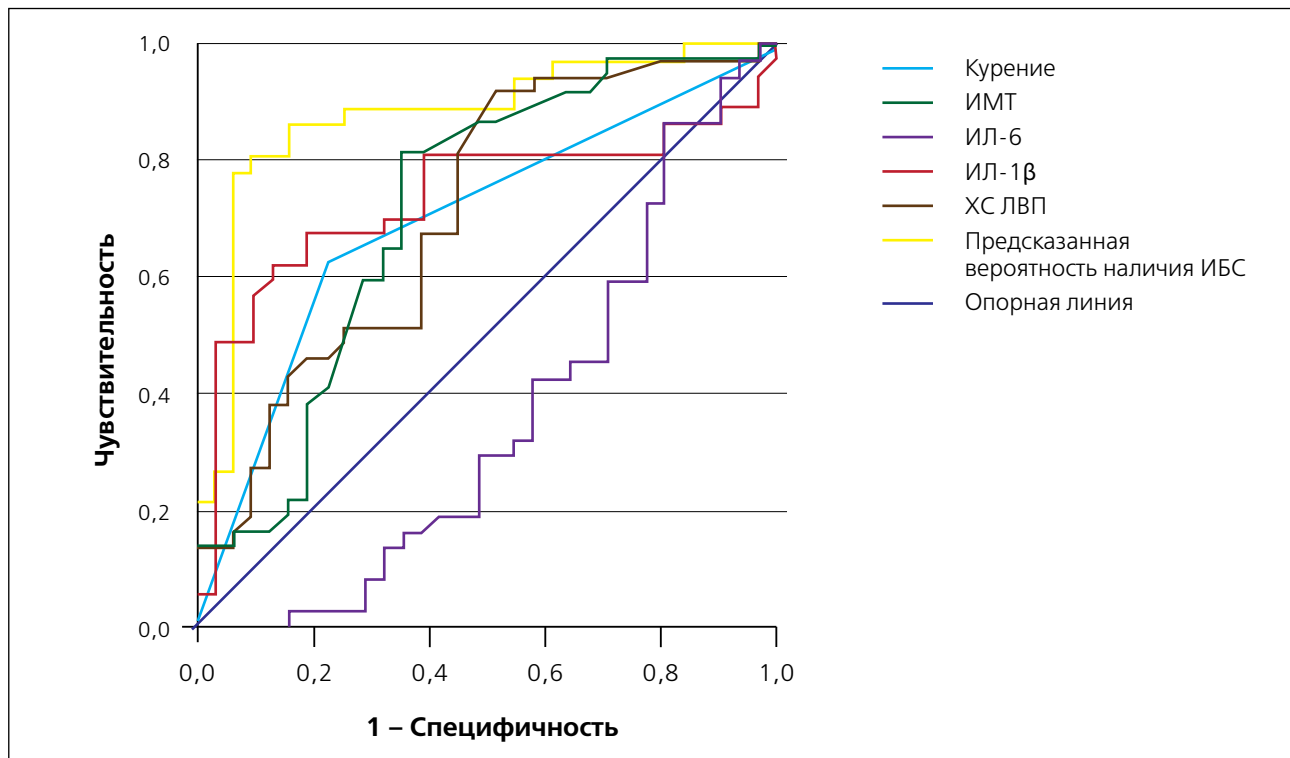
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β , ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-8 – интерлейкин-8, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1. Данные представлены в виде медианы и квартилей первого и третьего (Me [Q₁; Q₃]).

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа независимых предикторов наличия рано возникшей ИБС

Показатель	β	MSE	Вальд	ОШ (95% ДИ)	p
Курение	1,427	0,763	3,495	4,166 (0,933-18,594)	0,062
ИМТ	0,225	0,099	5,15	1,252 (1,031-1,52)	0,023
ХС ЛВП	-1,233	0,589	4,383	0,291 (0,092-0,924)	0,036
ИЛ-1 β	0,020	0,009	5,471	1,021 (1,003-1,038)	0,019
ИЛ-6	0,006	0,003	3,698	1,006 (1,001-1,011)	0,054
Константа	-9,835	3,575	7,569	0,000	0,006

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ИЛ – интерлейкин; β – коэффициент; MSE – среднеквадратичная ошибка; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 1. ROC-анализ многофакторной логистической регрессионной модели. Приведены кривые для каждого из включенных в модель показателей в отдельности и для всей модели (предсказанная вероятность наличия рано возникшей ИБС)



что уровни секреции ИЛ-1 β и ИЛ-6 являются независимыми предикторами наличия рано возникшей ИБС, наряду с курением, индексом массы тела и уровнем ХС ЛВП.

Исследования, касающиеся связи между рано возникшей ИБС и интерлейкинами, немногочисленны и оценивали связь их уровня с рано возникшей ИБС. В экспериментах на клеточных культурах показано, что стимуляция ЛПС приводит к увеличению секреции провоспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами/макрофагами и способствует образованию пенистых клеток [4]. ИЛ-1 β играет важную роль в патогенезе ИБС. Наблюдается увеличение синтеза этого цитокина в атеросклеротических бляшках в дополнение к высоким концентрациям ИЛ-1 β в сыворотке крови больных ИБС [5]. Кроме того, ИЛ-1 β принимает участие в атерогенезе посредством влияния на метаболизм липидов, активации пролиферации гладкомышечных клеток и усиления прокоагулянтной активности эндотелиальных клеток [5, 6]. Показана связь ИЛ-1 β с ИМ [7, 8] и ИБС [9, 10]. Исследование CANTOS продемонстрировало, что моноклональные антитела к ИЛ-1 β снижают риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц, перенесших ИМ [11]. Показано, что ИЛ-6 является независимым фактором риска развития острого ИМ [12]. Высокие значения циркулирующего ИЛ-6 являются прогностическим маркером увеличения летальности у лиц с нестабильной ИБС независимо от других факторов,

таких как тропонин Т и С-реактивный белок (СРБ) [13]. ФНО- α участвует в атерогенезе посредством синтеза белков острой фазы воспаления, таких как СРБ, и воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ИЛ-6, а также способствует рекрутированию и инфильтрации макрофагов/моноцитов в субэндотелий артерий и снижению активности липопротеидлипазы [14].

При инициации и прогрессировании атеросклероза МСР-1 активирует транспорт моноцитов через эндотелий [15]. После связывания со своим рецептором, экспрессируемым на моноцитах, он направляет эти клетки в субэндотелиальное пространство, что считается одним из самых ранних этапов атерогенеза [16]. Дефицит МСР-1 приводит к резкому замедлению роста бляшек. Наоборот, избыточной экспрессии МСР-1 миелоидным компартментом достаточно, чтобы усугубить прогрессирование атеросклероза [5]. При анализе атеросклеротических бляшек у 1199 пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомия, была выявлена связь между уровнями МСР-1 в бляшках и нестабильностью бляшек. Высокие уровни МСР-1 были связаны с более высоким содержанием макрофагов, более крупным липидным ядром, внутрибляшечным кровоизлиянием, более низким содержанием гладкомышечных клеток и коллагена, т.е. множеством характеристик, которые делают бляшки более уязвимыми к разрыву [17]. В недавнем исследовании, включавшем 8293 человека, среди всех протестированного 41 цитокина

генетически детерминированные уровни МСР-1 показали наиболее сильную связь с ишемическим инсультом, ИБС и ИМ [18]. В серии метаанализов семи популяционных когорт, включающих 21 401 человека среднего возраста, не страдавшего сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), повышенные уровни МСР-1 были ассоциированы с возникновением ишемического инсульта и ИБС, а также с летальностью от ССЗ даже после поправки на традиционные факторы риска и уровни ИЛ-6 и СРБ [19, 20].

Результаты настоящего исследования демонстрируют ключевую роль клеток врожденного иммунитета в развитии хронического воспаления в патогенезе атеросклероза и ИБС и позволяют рассматривать факторы, вызванные нарушением функции макрофагов, в частности хемотаксис воспалительных клеток в область развития атеросклеротических поражений, секрецию воспалительных цитокинов, окислительный стресс, как важные терапевтические мишени для разработки новых стратегий патогенетической терапии и профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

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

Financing

The study was carried out with financial support from the Russian Science Foundation, Grant No. 22-15-00134.

Список литературы / References

1. Dash SP, Gupta S, Sarangi PP. Monocytes and macrophages: Origin, homing, differentiation, and functionality during inflammation. *Heliyon*. 2024;10(8):e29686. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29686.
2. Nikiforov NG, Wetzker R, Kubekina MV, Petukhova AV, Kirichenko TV, Orekhov AN. Trained Circulating Monocytes in Atherosclerosis: Ex Vivo Model Approach. *Front Pharmacol*. 2019;10:725. doi: 10.3389/fphar.2019.00725.
3. Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, Dhawan S, McDaniel MC, Rab ST, et al. Coronary angiographic scoring systems: An evaluation of their equivalence and validity. *Am Heart J*. 2012;164:547-552.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.07.007.
4. Bekkering S, Quintin J, Joosten LA, van der Meer JW, Netea MG, Riksen NP. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1731-1738. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303887.
5. Kim KW, Ivanov S, Williams JW. Monocyte Recruitment, Specification, and Function in Atherosclerosis. *Cells*. 2020;10:15. doi: 10.3390/cells10010015.
6. Libby P, Ordovas JM, Birinyi LK, Auger KR, Dinarello CA. Inducible interleukin-1 gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1986;78:1432-1438.
7. Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Gattone M, Pezzini A, Assanelli D, Lorenzet R, et al.; IGIGI Investigators. Polymorphisms of the interleukin-1beta gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:222-227. doi: 10.1161/01.ATV.0000150039.60906.02.
8. de Gaetano M, Quacquarello G, Di Castelnuovo A, Nowak N, Dorn J, Donati MB, et al. Haplotypes and haplotype-pairs of IL-1 beta and IL-6 genes and risk of non fatal myocardial infarction in the Western New York Acute MI Study. *Thromb Haemost*. 2011;106:1231-1233. doi: 10.1160/TH11-06-0377.
9. Tsimikas S, Duff GW, Berger PB, Rogus J, Huttner K, Clopton P, et al. Pro-inflammatory interleukin-1 genotypes potentiate the risk of coronary artery disease and cardiovascular events mediated by oxidized phospholipids and lipoprotein(a). *JACC*. 2014;63:1724-1734. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.030.
10. Waebre T, Yndestad A, Smith C, Haug T, Tunheim SH, Gullestad L, et al. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 2004;109:1966-1972. doi: 10.1161/01.CIR.0000125700.33637.B1.

11. Crossman D, Rothman A. The Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study trial. *J Thor Dis.* 2017;9(12):4922-4925. doi: 10.21037/jtd.2017.11.96.
 12. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767-1772. doi: 10.1161/01.cir.101.15.1767.
 13. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med.* 2004;351:2599-2610. doi: 10.1056/NEJMoa040967.
 14. Henein MY, Vancheri S, Longo G, Vancheri F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23:12906. doi: 10.3390/ijms232112906.
 15. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interf Cytokine Res.* 2009;29:313-326. doi: 10.1089/jir.2008.0027.
 16. Amasyali B, Kose S, Kursaklioglu H, Barcin C, Kilic A. Monocyte chemoattractant protein-1 in acute coronary syndromes: complex vicious interaction. *Int J Cardiol.* 2009;136:356-357. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.080.
 17. Georgakis MK, van der Laan SW, Asare Y, Mekke JM, Haitjema S, Schoneveld AH, et al. Monocyte-Chemoattractant Protein-1 Levels in Human Atherosclerotic Lesions Associate With Plaque Vulnerability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41:2038-2048. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316091.
 18. Georgakis MK, Gill D, Rannikmäe K, Traylor M, Anderson CD, Lee JM, et al. Genetically Determined Levels of Circulating Cytokines and Risk of Stroke. *Circulation.* 2019;139:256-268. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035905.
 19. Georgakis MK, Malik R, Björkbacka H, Pana TA, Demissie S, Ayers C, et al. Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Risk of Stroke: Meta-Analysis of Population-Based Studies Involving 17180 Individuals. *Circ Res.* 2019;125:773-782. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315380.
 20. Georgakis MK, de Lemos JA, Ayers C, Wang B, Björkbacka H, Pana TA, et al. Association of Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 Levels With Cardiovascular Mortality: A Meta-analysis of Population-Based Studies. *JAMA Cardiol.* 2021;6:587-592. doi: 10.1001/jamacardio.2020.5392.
-

Влияние фиксированных Доз РозУвастатина и эзетимиба на Жёсткость артерий каротидного Бассейна (ДРУЖБА)

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0007

© М.В. Ежов, О.А. Погорелова, Б.М. Тамаева, А.Р. Заирова, М.И. Трипотень, И.А. Алексеева, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова

ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Ежов Марат Владиславович – ORCID 0000-0002-1518-6552, Погорелова Ольга Александровна – ORCID 0000-0001-7897-4727, Тамаева Барият Мурадовна – ORCID 0000-0002-3266-881X, Заирова Алсу Рафхатовна – ORCID 0000-0001-8800-1160, Трипотень Мария Ильинична – ORCID 0000-0003-4462-3894, Алексеева Ирина Александровна – ORCID 0000-0001-9685-4569, Рогоза Анатолий Николаевич – ORCID 0000-0002-0543-3089, Балахонова Татьяна Валентиновна – ORCID 0000-0002-7273-6979. Влияние фиксированных Доз РозУвастатина и эзетимиба на Жёсткость артерий каротидного Бассейна (ДРУЖБА). Атеросклероз и дислипидемии. 2024;3(56):73–83. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0007.

Абстракт

Целью данного исследования была оценка влияния комбинированного препарата розувастатина с эзетимибом на уровни липидов, С-реактивного белка крови и показатели артериальной жесткости у лиц с гиперлипидемией 2а типа.

Материалы и методы. В исследование включили 40 человек, завершили курс лечения 37 человек (59% женщин, средний возраст 57 ± 8 лет). Перед началом исследования и через 12 недель приема фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом 20+10 мг в сыворотке крови определяли уровни общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛВП, глюкозы, ферментов крови, С-реактивного белка. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) вычисляли по формуле Фридвальда. Для оценки артериальной жесткости применяли три метода: ультразвуковое исследование сонных артерий, аппланационная тонометрия, объемная сфигмография.

Результаты. На фоне терапии продемонстрировано значимое снижение общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛНП, С-реактивного белка, глюкозы на 41, 25, 56, 38 и 6% соответственно. Не отмечено изменения параметров артериальной жесткости при УЗИ: индекса жесткости β , коэффициентов растяжимости и податливости. В то же время выявлено снижение показателя артериальной жесткости по данным аппланационной тонометрии – каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны с $9,4 \pm 1,5$ до $9,0 \pm 1,1$ м/с ($p < 0,01$) на фоне значимого снижения уровня артериального давления, при этом антигипертензивная терапия не изменялась.

Заключение. В результате терапии комбинированным препаратом розувастатина с эзетимибом 20+10 мг в течение 3 месяцев показано значимое снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, С-реактивного белка и улучшение показателя артериальной жесткости каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, розувастатин, эзетимиб, фиксированная комбинация, артериальная жесткость.

The effect of fixed dose combination of rosuvastatin and ezetimibe on the arterial stiffness

© M.V. Ezhov, O.A. Pogorelova, B.M. Tamaeva, A.R. Zakirova, M.I. Tripoten, I.A. Alekseeva, A.N. Rogoza, T.V. Balakhonova

FSBI "National Medical Research Center of Cardiology named after ac. E.I. Chazov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*For citation: Ezhov Marat Vladislavovich – ORCID 0000-0002-1518-6552, Pogorelova Olga Aleksandrovna – ORCID 0000-0001-7897-4727, Tamaeva Bariyat Muradovna – ORCID 0000-0002-3266-881X, Zairova Alsu Rafkhatovna – ORCID 0000-0001-8800-1160, Tripoten Maria Ilyinichna – ORCID 0000-0003-4462-3894, Alekseeva Irina Aleksandrovna – ORCID 0000-0001-9685-4569, Rogoza Anatoly Nikolaevich – ORCID 0000-0002-0543-3089, Balakhonova Tatyana Valentinovna – ORCID 0000-0002-7273-6979. The effect of fixed dose combination of rosuvastatin and ezetimibe on the arterial stiffness. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2024;3(56):73–83. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0007.*

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the effect of fixed dose combination of rosuvastatin with ezetimibe on lipid levels, C-reactive blood protein and arterial stiffness in individuals with type 2a hyperlipidemia.

Materials and methods. *The study included 40 subjects, 37 of them completed the course of treatment (59% of women, mean age 57±8 years). Before the study and after 12 weeks of taking a fixed combination of rosuvastatin with ezetimibe 20+10 mg, serum levels of total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, glucose, blood enzymes, C-reactive protein were determined. The content of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) was calculated using the Friedewald formula. Three methods were used to assess arterial stiffness: ultrasound examination of the carotid arteries, applanation tonometry, and volumetric sphygmography.*

Results. *Against the background of therapy, a significant decrease in total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, C-reactive protein, glucose was demonstrated by 41, 25, 56, 38 and 6%, respectively. There were no changes in the parameters of arterial stiffness during ultrasound: the stiffness index β , the coefficients of extensibility and compliance. At the same time, a decrease in arterial stiffness was revealed according to applanation tonometry - carotid-femoral pulse wave velocity decreased from 9.4±1.5 to 9.0±1.1 m/s ($p < 0.01$) against the background of a significant decrease in blood pressure, while antihypertensive therapy did not change.*

Conclusion. *As a result of therapy with the fixed dose combination of rosuvastatin with ezetimibe 20+10 mg for 3 months, a significant decrease in low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein and an improvement in arterial stiffness of the carotid-femoral pulse wave velocity was shown.*

Keywords: hypercholesterolemia, low-density lipoprotein cholesterol, rosuvastatin, ezetimibe, fixed dose combination, arterial stiffness.

Received/Поступила: 26.06.2024

Review received/Рецензия получена: 30.06.2024

Accepted/Принята в печать: 01.07.2024

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2019 году от ССЗ умерло 17,9 миллиона человек, что составляет 32% всех случаев смерти в мире [1]. Согласно данным Росстата, смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации в 2022 г. составила 566,8 случая на 100 тыс. населения [2]. Гиперхолестеринемия (ГХС) является основным фактором риска развития атеросклеротических заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений. Современные клинические рекомендации говорят о необходимости применения комбинированной гиполипидемической терапии для достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с его исходно высокими значениями [3]. Нарушение эндотелиальной функции является признаком инициации процесса атеросклероза, а увеличение сосудистой жесткости может служить важным биологическим маркером, отражающим состояние артериального русла человека. Благоприятное влияние терапии статинами на прогрессирование атеросклеротического процесса и улучшение артериальной жесткости было продемонстрировано многочисленными исследованиями [4], но влияние фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом на артериальную жесткость ранее не изучалось. В задачи данного исследования входила оценка влияния комбинированного препарата розувастатина с эзетимибом на уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, С-реактивного белка, показатели артериальной жесткости.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 мужчин и женщин в возрасте 40–65 лет с ГХС. Критериями включения являлись отсутствие какой-либо гиполипидемической терапии в течение последних 12 недель, уровень общего холестерина 5–8 ммоль/л и/или уровень ХС ЛНП 3–5 ммоль/л. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, все пациенты подписали форму информированного согласия (Протокол №283 от 31.10.2022 г.). Критерии исключения:

- триглицериды >2,3 ммоль/л,
- неконтролируемая артериальная гипертензия,
- воспалительные и системные заболевания,
- семейная гиперхолестеринемия (СГХС),
- онкологические заболевания в течение последних 5 лет,
- доказанное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание,

- сахарный диабет,
- значимое нарушение функции печени, почек и щитовидной железы,
- хроническая сердечная недостаточность III–IV класса с фракцией выброса левого желудочка <40%,
- уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше 3 верхних границ нормы,
- уровень креатинфосфокиназы (КФК) выше 4 верхних границ нормы,
- непереносимость розувастатина и эзетимиба,
- заядлое длительное курение,
- злоупотребление алкоголем,
- психические заболевания.

У всех пациентов учитывали наличие таких факторов риска атеросклероза, как артериальная гипертензия, курение, отягощенный семейный анамнез по атеросклерозу, гиперлипидемия, проводили физикальное исследование, определение роста (см) и массы тела (кг) с расчетом индекса массы тела. Перед началом исследования и через 12 недель лечения брали кровь после 12 часов воздержания от последнего приема пищи. В сыворотке крови определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности ХС ЛВП, глюкозы крови, АСТ, АЛТ, КФК, С-реактивного белка. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда.

Исходно и через 12 недель лечения исследование артериальной жесткости оценивали тремя методами.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий с оценкой локальной артериальной жесткости проводилось с помощью ультразвуковой системы Siemens Acuson Sequoia (Германия) с линейным датчиком 5–10 мГц. Изображения в реальном времени синхронизировали с R-зубцом ЭКГ. Оценивали дистальную часть общей сонной артерии (ОСА) справа и слева в продольном сечении передним доступом. Локальную жесткость сонных артерий определяли по изменению систолического и диастолического диаметра ОСА в М-режиме и артериального давления (АД) в момент проведения исследования (рис. 1). Анализировали параметры локальной артериальной жесткости: индекс жесткости β , коэффициент растяжимости (DC – Distensibility Coefficient), коэффициент податливости (CC – Cross-sectional Compliance).

Расчет показателей локальной жесткости сонной артерии проводили по следующим формулам:

1. Коэффициент растяжимости (Distensibility Coefficient, DC)

$$DC = (2 \times \Delta D \times D_{dia} + \Delta D^2) / BP_{pul} \times D_{dia}^2 \text{ [Па}^{-1}\text{]}$$
2. Коэффициент податливости (Cross-sectional compliance, CC)

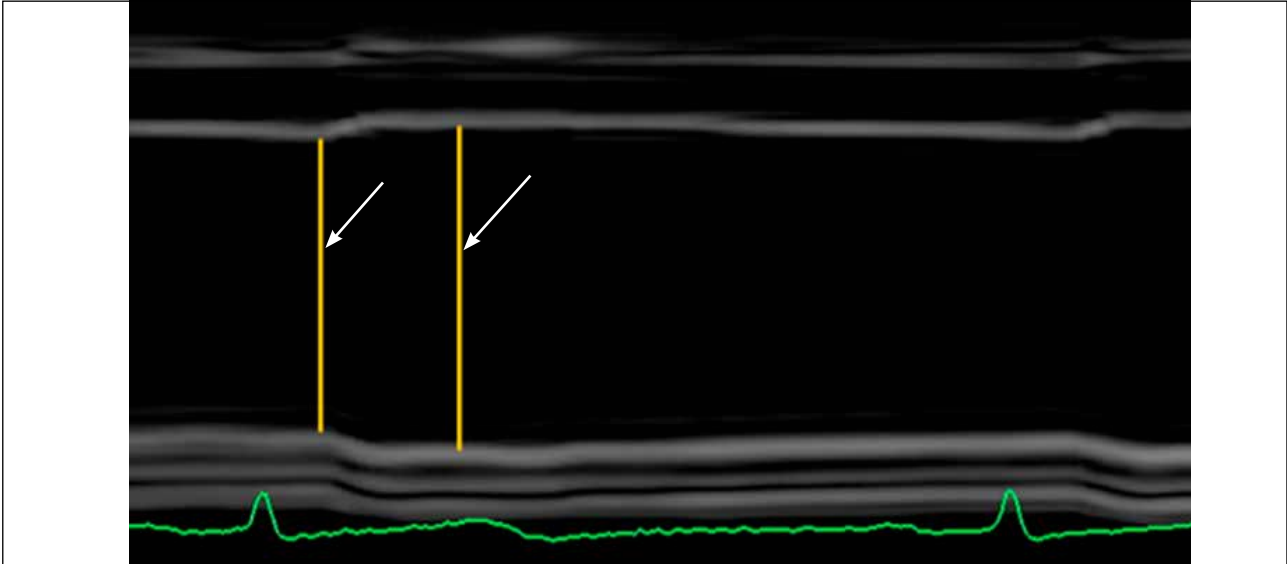
$$CC = (\pi \times (D_{sys}^2 - D_{dia}^2)) / 4 \times BP_{pul} \text{ [мм}^2\text{/кПа]}$$
3. Индекс жесткости β (Stiffness index β)

$$\beta = \ln(BP_{sys} / BP_{dia}) \times D_{dia} / \Delta D \text{ [без разм.]}$$

D_{sys} – диаметр сосуда в систолу (max)
 D_{dia} – диаметр сосуда в диастолу (min)
 P_{pul} – ПАД = САД–ДАД

$P_{s_{ys}}$ – САД
 $P_{d_{ia}}$ – ДАД
 $\pi = 3,14$ – константа.

Рисунок 1. Исследование локальной жесткости сонных артерий. Измерение систолического и диастолического диаметров общей сонной артерии в М-режиме ультразвукового сканирования при синхронизации с ЭКГ (отмечено стрелками)



Аппланационная тонометрия выполнялась на аппарате SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) с оценкой артериальной жесткости от сонной до бедренной артерии (преимущественно жесткость аорты) по показателю каротидно-феморальная скорость пульсовой волны (кфСПВ) (рис. 2).

Объемная сфигмография выполнялась на аппарате VaSera 1000 (Fukuda Denshi, Япония) с оценкой артериальной жесткости на уровне от аорты до лодыжки – интегральная жесткость аорты

и крупных магистральных артерий нижних конечностей по показателю сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI – cardio-ankle vascular index). Одновременно проводилась оценка баланса АД на 4 конечностях (выявление асимметрии АД), оценка лодыжечно-плечевого индекса и «сосудистого возраста» (рис. 3). Показатель CAVI в отличие от СПВ не зависит от уровня АД в момент проведения исследования и, таким образом, характеризует «истинную артериальную жесткость».

Рисунок 2. Проведение исследования артериальной жесткости на аппарате SphygmoCor и результаты исследования на экране

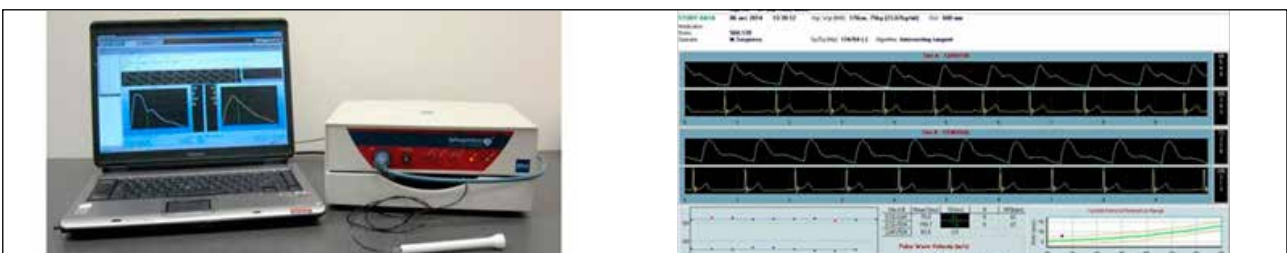
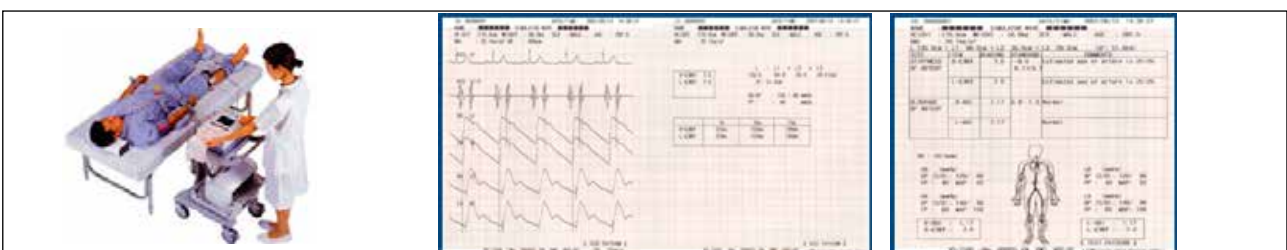


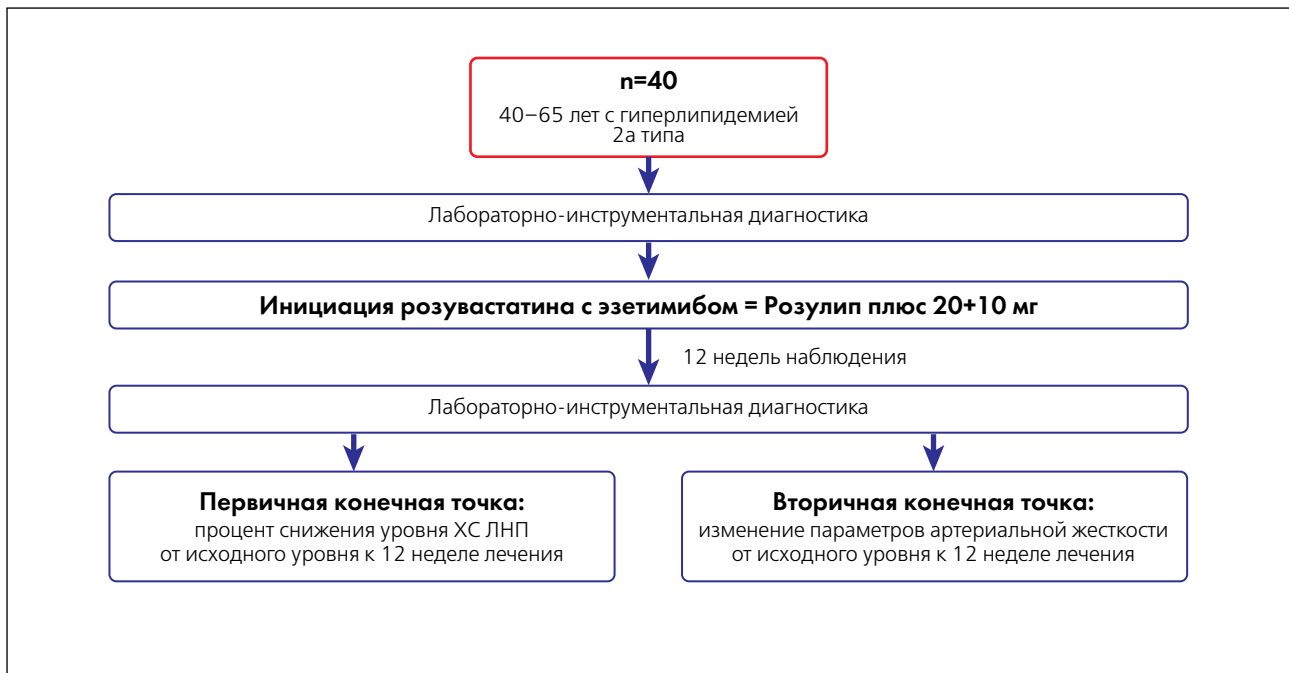
Рисунок 3. Проведение исследования артериальной жесткости на аппарате Vasera 1000 и пример протокола исследования



Первичной конечной точкой исследования явился процент снижения уровня ХС ЛНП от исходного и через 12 недель лечения. Вторичной конечной точкой служили значимые изменения параметров артериальной жесткости на фоне лечения по крайней мере одним из методов (рис. 4). Каждому пациенту было выдано по три упаковки (90 капсул) препарата Розулип Плюс, дозировкой 20+10 мг. Компанией ООО «Эгис Рус» были безвозмездно предоставлены 120 упаковок (3600 капсул) данной формы лекарственного препарата Розулип Плюс.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения MedCalc 20.106. (Бельгия). Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении показатели представляли как средние значения со стандартными отклонениями ($M \pm SD$), при отличном от нормального распределения – в виде медианы и значений 25-го и 75-го перцентилей. При сравнении показателей между группами использовали парные t-критерии Стьюдента или Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Рисунок 4. Дизайн исследования



Результаты

Исследование закончили 37 из 40 человек, трое не смогли посетить центр повторно в связи с личными обстоятельствами, поэтому окончательный анализ выполнен только среди полностью прошедших курс лечения (табл. 1). Почти 60% участников были женщины, средний возраст – 57 лет, около 40% имели артериальную гипертензию или курение в анамнезе, начальные проявления атеросклероза сонных артерий отмечены у 78% лиц. Базовую терапию составили в основном антигипертензивные препараты (табл. 2). Несмотря на то что на протяжении исследования терапия не менялась, наблюдалось небольшое, но значимое снижение АД. Исходные значения липидов и ряда других параметров крови, а также их динамика представлены в таблице 3.

На фоне терапии отмечено значимое снижение ОХС, ТГ, ХС ЛНП, С-реактивного белка, глюкозы на 41, 25, 56, 38 и 6% соответственно. Несмотря на отсутствие изменений терапии и полное

соблюдение методик проведения исследований по артериальной жесткости, определено значимое снижение систолического и диастолического АД (табл. 4-6). При этом не отмечено изменения параметров артериальной жесткости при УЗИ: индекс жесткости β , коэффициентов растяжимости и податливости. В то же время выявлено снижение показателя артериальной жесткости по данным аппланационной тонометрии – кфСПВ с $9,4 \pm 1,5$ до $9,0 \pm 1,1$ м/с ($p < 0,01$). Показатель артериальной жесткости по данным объемной сфигмографии САВИ, скорректированный по уровню АД в момент проведения исследования, также имел тенденцию к снижению: с $7,9 \pm 1,0$ до $7,7 \pm 1,0$ ($p = 0,054$), как и показатель «сосудистый возраст»: с 53 ± 12 до 52 ± 12 лет ($p = 0,056$) (см. табл. 5, 6). Терапия Розулип Плюс 20+10 мг хорошо переносилась и не вызывала серьезных побочных эффектов.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Значение, n=37	
Возраст, годы	57±8	
Женщины, n (%)	22 (59)	
Индекс массы тела, кг/м ²	27±4	
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (43)	
Курение, n (%)	Не курили	23 (63)
	В настоящее время	5 (13)
	В прошлом	9 (24)
Сахарный диабет, n (%)	2 (5)	
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	29 (78)	

Таблица 2. Терапия при включении и в течение исследования

Параметр, n (%)	Значение, n=37
Бета-адреноблокаторы	4 (11)
Антагонист кальция	1 (3)
Диуретик	1 (3)
Ацетилсалициловая кислота	3 (8)
Гипогликемическая терапия	1 (3)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	3 (8)
Блокаторы рецепторов ангиотензиногена	6 (16)

Таблица 3. Динамика липидов и других параметров на фоне проведения гиполипидемической терапии

Параметр	Без терапии	На терапии	p
Общий холестерин, ммоль/л	7,6±0,8	4,5±1,8	<0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	5,2±0,8	2,3±1,5	<0,0001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,7±0,4	1,7±0,4	0,8
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,7	1,2±0,5	<0,001
С-реактивный белок, мг/дл	1,3 [1,0; 2,2]	0,8 [0,5; 1,7]	<0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,5	5,0±0,6	<0,001
СОЭ, мм/час	16±12	13±12	0,2
Фибриноген, г/л	3,4±0,4	3,3±0,5	0,2

Примечания: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таблица 4. Динамика локальной жесткости сонных артерий (n=37)

Параметр	Первый визит	Повторный визит	p
САД, мм рт.ст.	128±15	122±13	<0,01
ДАД, мм рт.ст.	76±9	72±10	<0,01
ДС прОСА (Па-1)	19,4±5,8	18,7±5,3	0,4
β прОСА, безразм. величина	8,9±3,1	9,5±2,6	0,2
СС прОСА, мм ² /кПа	0,8±0,3	0,8±0,3	0,7
ДС лОСА, Па-1	21,0±7,0	19,2±4,5	0,2
β лОСА, безразм. величина	8,1±2,5	9,1±2,3	0,06
СС лОСА, мм ² /кПа	0,9±0,3	0,8±0,2	0,2

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДС прОСА – коэффициент растяжимости для правой ОСА, β прОСА – жесткость для правой ОСА, СС прОСА – коэффициент податливости для правой ОСА, ДС лОСА – коэффициент растяжимости для левой ОСА, β лОСА – жесткость для левой ОСА, СС лОСА – коэффициент податливости для левой ОСА.

Таблица 5. Динамика артериальной жесткости и параметров артериального давления (метод объемной сфигмографии, n=37)

Параметр	Первый визит	Повторный визит	p
ЧСС, уд/мин	62±8	65±7	<0,01
САД, мм рт.ст.	137±13	131±13	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	87±7	83±9	<0,01
ПАД, мм рт.ст.	51±9	49±7	<0,01
срАД, мм рт.ст.	106±9	98±12	<0,001
САVI	7,9±1,0	7,7±1,0	0,05
Сосудистый возраст, годы	53±12	52±12	0,06

Примечания: ЧСС – число сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, срАД – среднее артериальное давление, САVI – cardio-ankle vascular index, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, показатель артериальной жесткости.

Таблица 6. Динамика артериальной жесткости и параметров артериального давления (метод аппланационной тонометрии, n=37)

Параметр	Первый визит	Повторный визит	p
ЧСС, уд/мин	61±7	63±6	0,07
ПСАД, мм рт.ст.	138±12	131±11	<0,001
ПДАД, мм рт.ст.	81±7	79±9	0,1
ПсрАД, мм рт.ст.	101±8	97±9	<0,01
ЦСАД, мм рт.ст.	128±12	121±11	<0,001
ЦДАД, мм рт.ст.	82±7	80±9	0,1
ЦсрАД, мм рт.ст.	97±8	94±9	<0,01
кфСПВ, м/с	9,4±1,5	9,0±1,1	<0,01

Примечания: ЧСС – число сердечных сокращений, ПСАД – периферическое систолическое артериальное давление, ПДАД – периферическое диастолическое артериальное давление, ПсрАД – периферическое среднее артериальное давление, ЦСАД – центральное систолическое артериальное давление, ЦДАД – центральное диастолическое артериальное давление, ЦсрАД – центральное среднее артериальное давление, кфСПВ – каротидно-феморальная скорость пульсовой волны.

Обсуждение

В краткосрочном небольшом одноцентровом нерандомизированном несравнительном исследовании нами впервые продемонстрировано, что терапия фиксированной комбинацией розувастатина с эзетимибом 20+10 мг у лиц с ГХС, но без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) приводит к значимому снижению ОХС, ТГ, ХС ЛНП, С-реактивного белка, глюкозы на 41, 25, 56, 38 и 6% соответственно.

В последние десятилетия изучено множество факторов, предположительно связанных с развитием атеросклеротического процесса и сердечно-сосудистыми осложнениями. В различных исследованиях было показано, что некоторые из них, такие как артериальная жесткость, эндотелиальная дисфункция и иммуновоспалительные маркеры, ассоциированы с неблагоприятным клиническим исходом.

Артериальная жесткость определяется как снижение способности артериальной стенки расширяться и сокращаться в ответ на изменение внутрисосудового давления и является одним из самых ранних признаков структурных и функциональных изменений артериальной стенки. В основе данных изменений лежат воспалительные реакции, окислительный дисбаланс, снижение биодоступности оксида азота и повышенное напряжение сдвига, вызванное такими факторами риска, как гиперлипидемия и артериальная гипертензия. Помимо естественной трансформации в результате старения организма, преждевременные изменения артериальной жесткости формируются при атеросклеротическом поражении артерий в сочетании с различными факторами риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, курение, ожирение, хроническую болезнь почек и хронические воспалительные заболевания. Вследствие вышеописанного происходят патологические структурные и функциональные изменения артериальной стенки, приводящие к снижению ее растяжимости. Существует множество параметров для оценки сосудистой жесткости, наиболее распространенными являются СРВ, индекс CAVI, коэффициент растяжимости, индекс жесткости, коэффициент податливости. Вместе с тем среди различных параметров жесткости, CAVI и кфСПВ, являются наиболее используемыми методами, а эти параметры являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов, причем независимо от традиционных факторов риска [5, 6]. Функциональные параметры, являющиеся независимыми предикторами сердечно-сосудистых заболеваний, подходят как для скрининга пациентов, так и для последующего мониторинга эффективности лечения.

Ряд исследований продемонстрировал наличие положительной связи между повышением

жесткости артерий и повышенным уровнем ОХС и/или ХС ЛНП [7]. Пациенты с СГХС имеют чрезвычайно высокий риск развития атеросклероза и раннего старения сосудов, о чем можно судить по увеличению жесткости артерий. В частности, в исследовании Kovács et al. было продемонстрировано существенное повышение показателей жесткости артерий у пациентов с СГХС [8].

Также за последние годы большое количество исследований прояснило роль воспаления в атерогенезе, для клинических целей наиболее распространенным биомаркером воспаления является СРБ, а различные популяционные исследования показали, что повышенный уровень СРБ является предиктором сердечно-сосудистых осложнений. Также у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями было продемонстрировано развитие ранней дисфункции артериальной стенки [9, 10]. Дисфункция артериальной стенки и связанное с ней хроническое воспаление характеризуются изменением уровня различных воспалительных белков, вместе с тем именно ГХС и особенно повышенный уровень окисленно-модифицированных ЛНП оказывают дополнительное неатероматозное воздействие на артериальную стенку, приводя к ее уплотнению и усилению окислительного стресса, что может привести к прямому повреждению эластина – основного эластичного элемента артериальной стенки. Кроме того, окисленные ЛНП обладают провоспалительным действием, характеризующимся повышением уровня СРБ в сыворотке крови [11]. Было показано, что ригидность сосудов при семейной ГХС ассоциировалась с повышенным СРБ и высоким ОХС и ХС ЛНП, то есть показатели сосудистой жесткости сонных артерий у пациентов с семейной ГХС оказались выше у пациентов с повышенным вЧСРБ, чем без него [12].

Стратегии лечения, направленные на улучшение эластичности артерий, в большинстве основаны на применении гипотензивных препаратов, вместе с тем многочисленные исследования выявили защитное действие статинов в отношении сосудистой жесткости. Хорошо известно, что помимо непосредственного гиполипидемического эффекта, у статинов и, в частности у розувастатина, описан ряд плеiotропных эффектов, включая их противовоспалительные и антиоксидантные эффекты, приводящие к улучшению функции эндотелия. Таким же эффектом обладает другой гиполипидемический препарат – эзетимиб, а фиксированную комбинацию розувастатина с эзетимибом можно считать средством выбора у пациентов с ГХС и высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском как с клинической, так и с экономической точки зрения [13]. Метаанализ 6 исследований с применением различных статинов показал, что терапия статинами оказывала положительное влияние на жесткость артерий [4].

Также имеются данные о благоприятном влиянии терапии розувастатином на показатели артериальной жесткости у пациентов с ГХС. Так, Сапера М. et al. изучали кратковременный эффект терапии розувастатином на жесткость артерий у пациентов с гетерозиготной семейной ГХС. Через 3 месяца наблюдалось достоверное снижение уровня ХС ЛНП на 46% ($p < 0,0001$). Одновременно наблюдалось достоверное снижение СПВ на 14% ($p < 0,0001$), которое сохранялось после поправки на среднее АД и частоту сердечных сокращений во время оценки СПВ. Был сделан вывод, что у пациентов с семейной ГХС трехмесячный период терапии розувастатином приводил к значимому снижению жесткости артерий, возможно, за счет плейотропного сосудистого эффекта препарата, помимо снижения уровня холестерина в плазме [14]. Также в исследовании Mitsiou E. et al. у 40 пациентов с оптимально контролируемой артериальной гипертензией оценили влияние низкой дозы (5 мг/сут) по сравнению с высокой дозой (20–40 мг/сут) розувастатина на эластичность аорты и центральную гемодинамику. Спустя 6 месяцев наблюдения было показано, что, помимо влияния на уровень липидов крови, обе дозы розувастатина снижали центральное пульсовое давление и СПВ, при этом высокая доза розувастатина была более эффективной в снижении СПВ и центральной гемодинамики [15]. Аналогично в исследовании Liu B. et al. у 36 пациентов с ИБС оценили влияние приема в течение 8 недель розувастатина (10 мг/сут) или симвастатина/эзетимиба (10/10 мг/сут) на показатели липидного спектра, уровень вЧСРБ и артериальной жесткости. Было показано, что обе схемы лечения значительно снизили уровни ОХС, триглицеридов, ХС ЛНП и вЧСРБ ($p < 0,05$). Вместе с тем СПВ значительно улучшилась в группе розувастатина по сравнению в терапией симвастатином/эзетимибом ($p < 0,05$) [16].

Необходимо отметить, что исследований с применением фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом на показатели артериальной жесткости ранее не проводилось. В краткосрочном небольшом одноцентровом нерандомизированном несравнительном исследовании нами впервые продемонстрировано, что терапия фиксированной комбинацией розувастатина с эзетимибом 20+10 мг у лиц высокого риска приводит к значимому снижению общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛНП, С-реактивного белка, глюкозы на 41, 25, 56, 38 и 6% соответственно. Кроме того, отмечено снижение таких показателей артериальной жесткости, как скорость каротидно-феморальной СПВ ($p < 0,01$) и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса ($p = 0,054$), а также сосудистого возраста на 1 год ($p = 0,056$).

Известна взаимосвязь показателей артериальной жесткости и липидного обмена, а также улучшение показателей артериальной жесткости на фоне гиполипидемической терапии [18, 19]. В нашей работе отмечено значимое снижение

показателя артериальной жесткости, оцениваемого экспертами как золотой стандарт – кфСПВ на фоне проводимого лечения. Однако этот эффект сопровождался значимым снижением уровня АД, что делает неоднозначным трактовку полученного результата. В этой ситуации особо ценной являются динамика индекса жесткости CAVI по данным объемной сфигмографии и индекса жесткости β при ультразвуковом исследовании сонных артерий, параметров, скорректированных по уровню АД в момент проведения исследования [20]. Объемная сфигмография выявила тенденцию к снижению как CAVI ($p = 0,054$), так и показателя «сосудистый возраст» ($p = 0,056$). Возможно, большее число наблюдений позволило бы выявить значимую динамику этих показателей. В некоторых работах снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии статинами связывают с улучшением показателей артериальной жесткости, включая CAVI, что может служить дополнительным критерием её эффективности [21, 22]. Ранее экспертами ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» рассматривался вопрос об использовании CAVI как простого и удобного скринингового показателя в качестве маркера резидуального риска у больных ССЗ на фоне многокомпонентной медикаментозной терапии, включающей гиполипидемические препараты [23]. Актуальность такого подхода подтверждается и тем, что в ряде работ зарубежных авторов и российском эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ при 5-летнем наблюдении продемонстрирована независимая прогностическая значимость CAVI в развитии кардиальных осложнений [24, 25].

В результате терапии комбинированным препаратом розувастатина с эзетимибом 20+10 мг в течение 3 месяцев показано значимое снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, С-реактивного белка и улучшение показателя артериальной жесткости каротидно-феморальной скорости пульсовой волны.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Обследование пациентов выполнено в рамках НИР, утвержденной Госзаданием Минздрава России: «Разработка оптимального комплекса качественных и количественных ультразвуковых характеристик атеросклеротической бляшки сонных артерий для стратификации риска сердечно-сосудистых событий», рег. №НИОКТР 121030900361-0. Лекарственный препарат Розулип Плюс был безвозмездно предоставлен компанией ООО «Эгис Рус».

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Financing

The examination of patients was carried out within the framework of research work approved by the State Task of the Ministry of Health of Russia: "Development of an optimal set of qualitative and quantitative

ultrasound characteristics of atherosclerotic plaque of the carotid arteries for stratification of the risk of cardiovascular events," reg. No. NIOKTR 121030900361-0. The drug Rosulip Plus was provided free of charge by Egis Rus LLC.

Список литературы / References

1. WHO. *Cardiovascular diseases (CVDs)*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds> (дата обращения: 24.06.2024).
2. *Healthcare in Russia 2023: statistical coll.* М.: Rosstat, 2023. P. 179 In Russian. *Здравоохранение в России 2023: статистич. сб.* М.: Росстат, 2023. С. 179).
3. Ezbov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansbeles AA, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. In Russian. (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелев А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
4. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruwongvanich V, Sanguankeo A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017;227:338-341. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.073.
5. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al.; Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-448. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
6. Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *J RSM Cardiovasc Dis*. 2012;1(4):cvd.2012.012016. doi: 10.1258/cvd.2012.012016.
7. Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. The relationship between arterial compliance, age, blood pressure and serum lipid levels. *J Hypertens*. 1995;13:1718-1723. doi: 10.1097/00004872-199512010-00038.
8. Kovacs B, Csepregi O, Diyszegi E, Lengyel S, Maroda L, Paragh G, et al. The Importance of Arterial Stiffness Assessment in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2022;11(10):2872. doi: 10.3390/jcm11102872.
9. Boos CJ, Lip GY. Elevated high-sensitive C-reactive protein, large arterial stiffness and atherosclerosis: a relationship between inflammation and hypertension? *J Hum Hypertens*. 2005;19(7):511-513. doi: 10.1038/sj.jhh.1001858.
10. Zanoli L. Arterial stiffness is a vascular biomarker of chronic inflammation. *Biomark Med*. 2019;13(16):1335-1337. doi: 10.2217/bmm-2019-0394.
11. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:969-974. doi: 10.1161/01.ATV.zbq0504.0173.
12. Cheng HM, Ye ZX, Chiou KR, Lin SJ, Cbang MJ. Vascular stiffness in familial hypercholesterolaemia is associated with C-reactive protein and cholesterol burden. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:197-206. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01772.x.
13. Kolmakova TE, Alekseeva IA, Tmoyan NA, Ezbov MV. Combined lipid-lowering therapy with rosuvastatin and ezetimibe is the key to success in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Medical advice*. 2024;18(5):22-29. doi: 10.21518/ms2024-124. In Russian. (Колмакова Т.Е., Алексеева И.А., Тмоян Н.А., Ежов М.В. Комбинированная гиполипидемическая терапия розувастатином и эзетимибом – залог успеха в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2024;18(5):22-29). doi: 10.21518/ms2024-124.
14. Canepa M, Artom N, Ameri P, Carbone F, Montecucco F, Ghigliotti G, et al. Short-term effect of rosuvastatin treatment on arterial stiffness in individuals with newly-diagnosed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2018;255:215-220. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.051.
15. Mitsiou E, Boutari C, Kotsis V, Georgiou E, Doumas M, Karagiannis A, Athyros VG. Effect of Low (5 mg) vs. High (20-40 mg) Rosuvastatin Dose on 24h Arterial Stiffness, Central Haemodynamics, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Optimally Controlled Arterial Hypertension. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(4):393-400. doi: 10.2174/1570161115666170630122833.

16. Liu B, Che W, Yan H, Zhu W, Wang H. Effects of rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease. *Intern Med.* 2013;52(24):2715-2719. doi: 10.2169/internalmedicine.52.0731.
17. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588-2605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.
18. Vasyuk YuA, Ivanova SV, Sbkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4-19. In Russian. (Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Мильягин В.А., Олейников В.Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4-19). doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
19. Asmar R. Principles and usefulness of the cardio-ankle vascular index (CAVI): a new global arterial stiffness index. *Eur Heart J Suppl.* 2017;19(Suppl B):B4-B10. doi: 10.1093/eurheartj/suw058.
20. Saiki A, Watanabe Y, Yamaguchi T, Obira M, Nagayama D, Sato N, et al. CAVI-Lowering Effect of Pitavastatin May Be Involved in the Prevention of Cardiovascular Disease: Subgroup Analysis of the TOHO-LIP. *J Open Access.* 2021;28(10):1083-1094. doi: 10.5551/jat.60343.
21. Vlachopoulos CH, Terentes-Printzios D, Laurent S, Nilsson PM, Protogerou AD, Aznaouridis K, et al. Association of Estimated PulseWave Velocity With Survival A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA Network Open.* 2019;2(10):e1912831. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12831.
22. Alidadi M, Montecucco F, Jamialahmadi T, Al-Rasadi K, Johnston TP, Sabekkar A. Beneficial Effect of Statin Therapy on Arterial Stiffness. *Biomed Res Int.* 2021;2021:5548310. doi: 10.1155/2021/5548310.
23. Zairova AR, Rogoza AN, Kaminnaya VI, Zubareva MYu, Chubykina UV, Shuvalova YuA, et al. Arterial stiffness in patients with atherosclerosis and dyslipidemia on the background of drug therapy as a possible marker of residual risk. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2022;3(48):29-40. In Russian. (Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Каминная В.И., Зубарева М.Ю., Чубыкина У.В., Шувалова Ю.А. и др. Артериальная жесткость у больных с атеросклерозом и дислипидемией на фоне медикаментозной терапии как возможный маркер резидуального риска. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;3(48):29-40). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0004.
24. Matsushita K, Ding N, Kim ED, Budoff M, Chirinos JA, Fernhall B, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(1):16-24. doi: 10.1111/jcb.13425.
25. Zairova AR, Rogoza AN, Oschepkova EV, Yarovaya EB, Kutsenko VA, Shalnova SA, et al. Contribution of cardio-ankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2967. In Russian. (Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Оценкова Е.В., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Шальнова С.А. и др. Значение показателя артериальной жесткости «сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – CAVI» для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск) Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):202-213). doi:10.15829/1728-8800-2021-2967.

Гиполипидемическая терапия в особых ситуациях

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0008

© Г.П. Арутюнов, М.В. Ежов, А.С. Алиева, И.И. Шапошник, Я.А. Орлова, Н.А. Козиолова, Е.И. Тарловская, Н.Ю. Григорьева, А.И. Чесникова

Для цитирования: Арутюнов Григорий Павлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, ORCID 0000-0002-6645-2515.

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, ORCID 0000-0002-1518-6552.

Алиева Асият Сайгидовна, к.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID 0000-0002-9845-331X.

Шапошник Игорь Иосифович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, ORCID 0000-0002-7731-7730.

Орлова Яна Артуровна, д.м.н., профессор, МНОЦ «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, ORCID 0000-0002-8160-5612.

Козиолова Наталья Андреевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, ORCID 0000-0001-7003-5186.

Тарловская Екатерина Иосифовна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID 0000-0002-9659-7010.

Григорьева Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, ORCID 0000-0001-6795-7884.

Чесникова Анна Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, ORCID 0000-0002-9323-592X .

Гиполипидемическая терапия в особых ситуациях. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;3(56):84–99. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0008

Абстракт

Ведение пациентов с нарушениями липидного обмена зачастую затруднено наличием сопутствующей патологии и состояний, не позволяющих применять классические схемы диагностики, стратификации риска и подходов к лечению. В рамках данного обзора обсуждены сложные вопросы ведения пациентов с дислипидемиями в особых ситуациях.

Семейная гиперхолестеринемия: диагностика и лечение

Ежов М.В.

В 2023 году исполнилось 110 лет липидной теории атеросклероза Н.Н. Аничкова. Российские ученые показали ведущее значение липидов, главным образом холестерина, в морфо- и патогенезе атеросклероза, и это достижение признано одним из 10 важнейших открытий в медицине XX века [1]. Спустя 60 лет американские ученые Goldstein JL и Brown MS описали молекулярные механизмы обмена холестерина при семейной гиперхолестеринемии [2], и данное открытие в 1985 г. было удостоено Нобелевской премии. В XX веке стало понятно, что данное заболевание: 1) является аутосомно-доминантным и имеет гетеро- и гомозиготную форму, 2) сопровождается очень высокими значениями холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и вследствие этого ранним началом и быстрым прогрессированием атеросклеротического процесса с преимущественным поражением коронарных артерий, 3) без лечения имеет плохой прогноз за счет высокого риска сердечно-сосудистой смерти, 4) может контролироваться с помощью терапии статинами [3].

По сути, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия является убедительным доказательством липидной теории и является моделью атеросклероза на человеке. Эти лица имеют крайне высокие значения ХС ЛНП с рождения, и ишемическая болезнь сердца (ИБС) дебютирует в детском и подростковом возрасте, при этом другие факторы риска атеросклероза отсутствуют [4]. По последним данным, ее распространённость 1:300000, тогда как гетерозиготной формы – 1:313 [5]. Данные по Российской Федерации свидетельствуют о более высокой распространённости гетерозиготной формы – 1:173, что допускает наличие около 840000 пациентов, большинство из которых и не подозревает о наличии угроз сердечно-сосудистой катастрофы [6]. Важно отметить, что при своевременной диагностике и адекватном лечении семейной гиперхолестеринемии продолжительность жизни пациентов при гетерозиготной форме не отличается от таковой в популяции, а при гомозиготной – существенно (на декады) возрастает [7]. Последние клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена отдельной главой прописывают все направления по ведению пациентов

с семейной гиперхолестеринемией [8]. Безусловно, все лица относятся к категории высокого сердечно-сосудистого риска, однако при наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) или других факторов риска атеросклероза они переходят в категорию очень высокого риска, целевые уровни ХС ЛНП для которых составляют 1,8 и 1,4 ммоль/л соответственно. Достижение оных – сложная клиническая задача, в решении которой используются все существующие классы гиполипидемической терапии: статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9 и инклисиран. Каждый из них имеет доказательную базу, свидетельствующую о снижении риска сердечно-сосудистых исходов при длительном (от 2 до 7 лет) применении. В России и в мире существует ряд крупных регистров, позволяющих учитывать и обеспечивать адекватной медицинской помощью таких пациентов [9-11]. Все проекты являют собой пример эффективного научного как внешнего, так и внутреннего сотрудничества в решении сложной медико-социальной проблемы. Более того, экспертами Всемирной федерации сердца разработана «Дорожная карта по холестерину 2022», где ясно звучит призыв к действию: каждому человеку по достижении 18 лет нужно обеспечить определение уровня холестерина и липопротеида(а), а в случае отягощенного семейного анамнеза – и в детском возрасте [12].

Что впереди? После успешного результата исследования на макаках инициировано клиническое исследование первой фазы по применению «генетических ножниц» CRISPR-Cas9, выключающих ген PCSK9 в гепатоцитах у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и АССЗ [13], результаты которого ожидаются в 2024 году.

Таким образом, достижения медицины XXI века позволяют рассчитывать на успех в контроле ХС ЛНП и стабилизации атеросклеротического процесса при такой сложной генетической патологии, как семейная гиперхолестеринемия.

Липопротеид (а): влияние на сердечно-сосудистый риск, подходы к оценке и коррекции

Алиева А.С.

Результаты эпидемиологических, наблюдательных и генетических исследований

До 95-97% вклада в величину значения липопротеида (а) вносит генетическая предрасположенность [14]. Несмотря на наличие ряда гипотез о его физиологической роли, единства мнений по данному вопросу нет. Результаты серии генетических исследований убедительно свидетельствуют о наличии причинно-следственной связи между повышенным уровнем липопротеида (а) и АССЗ [15]. Более того, недавние исследования, выполненные на данных биобанка Великобритании, демонстрируют линейное возрастание риска по мере увеличения его концентрации в плазме крови [16]. Одним из самых дискуссионных вопросов остается связь его величины с риском развития венозных тромбозов: полученные в рамках наблюдательных исследований данные не подтверждаются исследованиями с применением менделевской рандомизации [17].

Оценка липопротеида (а) в клинической практике

Как европейские, так и российские клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена рекомендуют оценку уровня липопротеида (а) однократно каждому взрослому с целью выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [18, 8]. Скрининг рекомендуется молодым людям с АССЗ в анамнезе или с семейным анамнезом высокого уровня липопротеида (а) или раннего дебюта ССЗ без классических факторов риска. Каскадный скрининг на выявление высокого уровня липопротеида (а) рекомендован при установлении диагноза семейной гиперхолестеринемии, а также лицам с семейным анамнезом очень высокого уровня липопротеида (а) и раннего дебюта развития АССЗ.

Как включить липопротеид (а) в оценку риска ССЗ

С учетом того, что классические шкалы оценки сердечно-сосудистого риска, такие как SCORE и SCORE2, учитывают лишь традиционные факторы риска, советом экспертов предложена модель оценки риска, включающая и уровень липопротеида(а) (табл.1) [19].

Ведение пациентов с высоким уровнем липопротеида (а)

С учетом отсутствия специфической терапии, таргетно снижающей уровень липопротеида (а), для лиц с его повышением приоритетной представляется ранняя коррекция традиционных

факторов риска с целью снижения их абсолютного сердечно-сосудистого риска, а значит, кумулятивного бремени атеросклероза. Накопленные данные свидетельствуют о снижении уровня липопротеида (а) на фоне терапии ингибиторами PCSK9 на 18-24%, что может быть рассмотрено в качестве терапевтического инструмента при наличии показаний у пациента к назначению данной группы препаратов для снижения ХС ЛНП [20]. Аферез липопротеидов должен быть рассмотрен для пациентов с очень высоким уровнем липопротеида(а) и/или прогрессированием атеросклеротического процесса, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. В настоящее время вторую и третью фазы клинических исследований проходят препараты, таргетно воздействующие на липопротеид (а), что позволяет надеяться на расширение терапевтического «окна» возможностей в ближайшее десятилетие.

Таблица 1. Оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE с учетом значений липопротеида (а)

Сердечно-сосудистый риск (SCORE) %		Концентрация уровня Лп(а)					
		<10 мг/дл <25 ммоль/л	10–<30 мг/дл 25–<75 ммоль/л	30–<50 мг/дл 75–<125 ммоль/л	50–<75 мг/дл 125–<188 ммоль/л	75–<100 мг/дл 188–<250 ммоль/л	≥100 мг/дл ≥250 ммоль/л
Первичная профилактика	<1 Низкий риск	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии
	≥1–<5 Умеренный риск	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии
	≥5–<10 Высокий риск	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии
	≥10 Очень высокий риск	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии
Вторичная профилактика	Очень высокий риск	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии

Гиполипидемическая терапия у пациентов после развившегося мышечного синдрома

Шапошник И.И.

В настоящее время различают следующие статин-ассоциированные мышечные симптомы (САСМС-SAMS) [21]:

- миалгия (5-25% случаев по данным наблюдательных исследований) – необъяснимый мышечный дискомфорт, часто описываемый как «гриппоподобные» симптомы, при нормальном уровне креатинфосфокиназы (КФК);
- миопатия (1 на 1000 случаев) – мышечная слабость, не связанная с болью, и не обязательно сопровождающаяся повышением КФК;
- миозит – воспаление мышц по результатам биопсии скелетных мышц и/или результатам магнитно-резонансной томографии;
- мионекроз – повышение уровня КФК: лёгкое – ≥ 3 от исходного уровня или верхней границы нормы (ВГН); умеренное – ≥ 10 от исходного

уровня или ВГН; тяжёлое – ≥ 50 от исходного уровня или ВГН;

- рабдомиолиз (1 на 10 000 случаев) – мионекроз с миоглобулинурией или острым почечным повреждением.

Предложена шкала вероятности наличия САСМС – NLA Statin Myalgia Clinical Index (NLA-SMCI), где каждый из симптомов оценивается в баллах [21]. Она представлена в таблице 2.

При наборе 9–11 баллов имеется высокая вероятность наличия САСМС, при 7-8 баллах возможна САСМС, если менее 7 баллов – маловероятно её развитие.

Выделяют факторы риска, предрасполагающие к развитию САСМС [22]: возраст более 80 лет, женский пол, низкий индекс массы тела, значительная физическая активность, чрезмерное потребление

Таблица 2. Шкала вероятности наличия САСМС

Симптомы	Баллы
Локализация и характер	
Симметричная боль в сгибателях бедра	3
Симметричная боль в икрах	2
Симметричная боль в проксимальных отделах рук	2
Асимметричная, неспецифическая или приступообразная боль	1
Время возникновения (от начала приема статинов)	
Менее 4 недель	3
4-12 недель	2
Более 12 недель	1
Эффект от отмены статина	
Улучшение после отмены (в течение <2 недель)	2
Улучшение после отмены (в течение 2-4 недель)	1
Нет улучшения после отмены (>4 недель)	0
Эффект от возобновления приема статина	
Симптомы возобновляются в течение <4 недель	3
Симптомы возобновляются в течение 4-12 недель	1
Симптомы возобновляются более чем через 12 недель или не возникают	0
Вероятность статин-ассоциированных мышечных симптомов	
Вероятно	9-11
Возможно	7-8
Маловероятно	<7

грейпфрута, клюквенного сока, злоупотребление алкоголем или наркотиками. Следует также иметь в виду, что боли в мышцах, суставах, сухожилиях и повышение уровня КФК наблюдаются при воспалительных, эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, гипотиреоз), нервно-мышечных болезнях, при нарушении функций почек, печени, обструкции желчевыводящих путей, тяжёлых травмах, хирургических вмешательствах, ВИЧ-инфекции [23]. Необходимо также исключить миотоксическое действие других принимаемых пациентами препаратов и возможные нежелательные их взаимодействия со статинами [22, 24].

В 2019 году в совместных Рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS 2019) по коррекции дислипидемий представлен алгоритм действий при развитии мышечного синдрома и бессимптомном повышении КФК (рис. 1) [18].

В клинических рекомендациях «Нарушения липидного обмена» Российского кардиологического общества (РКО) при участии Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и целого ряда других медицинских сообществ, одобренных Научно-практическим советом при

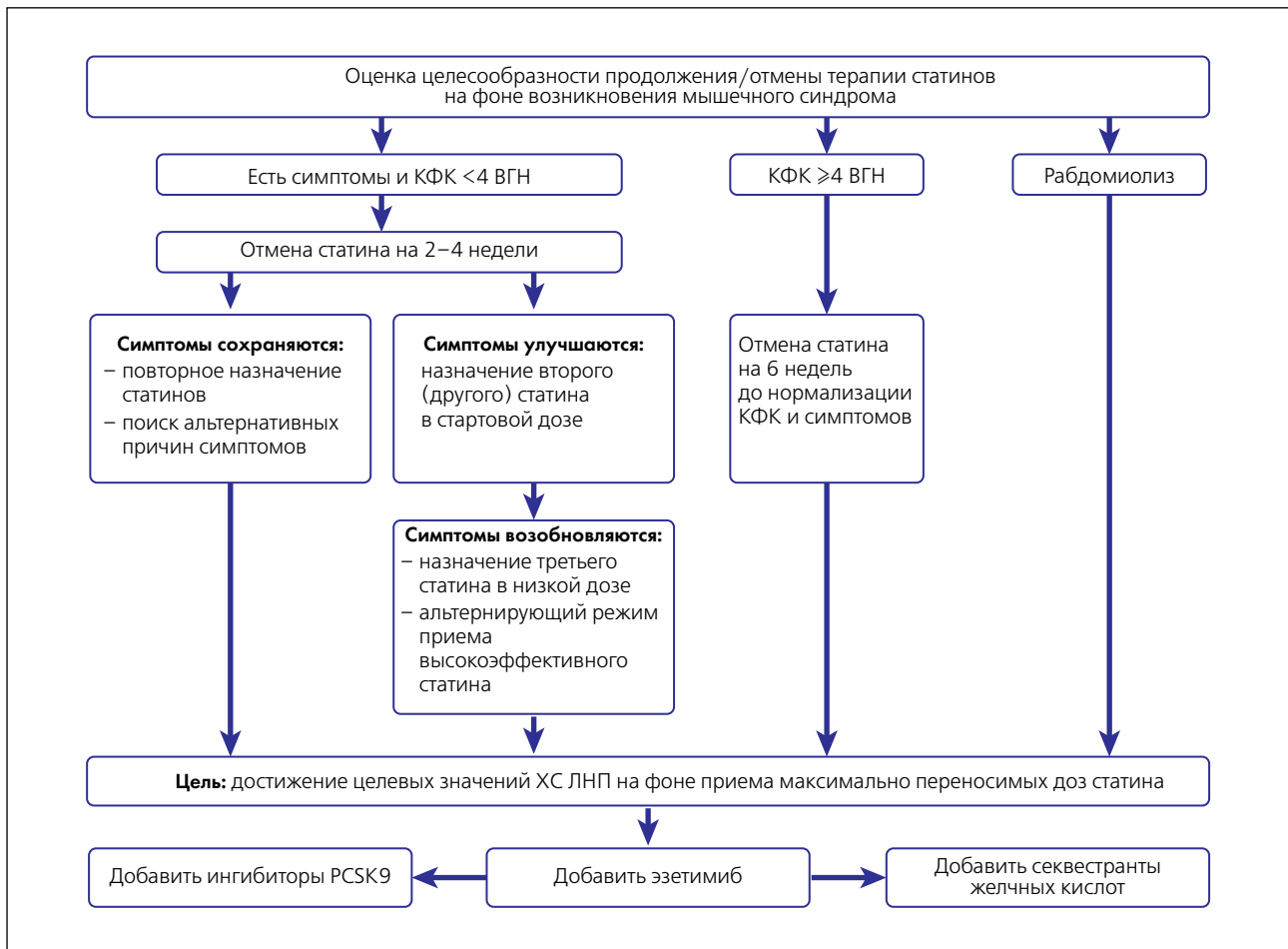
Минздраве России, представлен мониторинг КФК при лечении статинами [8]. Основные его положения следующие:

- до начала лечения статинами следует определить величину КФК крови и при повышении исходного уровня более 4 норм (N) гиполипидемическую терапию не начинать;
- мониторинг на фоне гиполипидемической терапии не рекомендован. Он выполняется при появлении миалгии или мышечной слабости.

Повышение КФК <4N:

- при отсутствии симптомов миопатии приём статина продолжить;
- если симптомы миопатии появляются, необходимо отменить приём статина и провести повторную оценку симптомов и КФК через 6 недель после отмены;
- после исчезновения симптомов и нормализации КФК возобновить назначение статина в меньшей дозе с режимом приёма через день или 2 раза в неделю;
- возможна комбинированная гиполипидемическая терапия.

Рисунок 1. Алгоритм действий при развитии мышечного синдрома и бессимптомном повышении КФК [18]



Повышение КФК $\leq 4N$:

- оценить показания для назначения статинов.

Повышение КФК $> 10N$:

- отмена статина, контроль функции почек, мониторинг КФК каждые 2 недели.

Повышение КФК $< 10N$, симптомы миопатии отсутствуют:

- продолжить терапию статинами;
- мониторинг КФК осуществлять каждые 2-6 недель.

Повышение $< 10N$, симптомы миопатии присутствуют:

- отмена статина, мониторинг уровня КФК до его нормализации;
- после нормализации уровня КФК рестарт терапии статином в меньшей дозе;
- исключение других причин повышения КФК (физическая нагрузка);
- если уровень КФК сохраняется высоким при мониторинге – подтверждение развития миопатии.

Гиперлипидемия у пожилых

Орлова Я.А.

Старение является одним из основных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако возраст не делает человека подверженным высокому риску автоматически [25]. В пожилом и старческом возрасте увеличивается распространенность большинства факторов сердечно-сосудистого риска, в том числе и гиперлипидемии [26]. Гиполипидемическая терапия у пожилых людей с известными ССЗ в настоящее время считается необходимой, в то время как ее польза в первичной профилактике менее очевидна [27, 28]. Метаанализ 8 исследований по первичной профилактике у людей ≥ 65 лет с высоким сердечно-сосудистым риском выявил значительное снижение риска инфаркта миокарда (на 39,4%) и инсульта (на 23,8%) при приеме статинов по сравнению с плацебо [29]. Количество исследований гиполипидемической терапии в первичной профилактике у людей старше 75 лет ограничено, кроме того, трудно экстраполировать данные, полученные в более молодых возрастных группах, на эту категорию больных [27, 29, 30]. Метаанализ 28 исследований статинов выявил, что при снижении ЛНП на 1,0 ммоль/л риск ССО у пациентов старше 75 лет снижался на 13%, однако только 8% участников были в этой возрастной группе [27].

С одной стороны, возраст не может являться препятствием для старта терапии, направленной на контроль факторов риска. С другой, при планировании профилактических стратегий необходимо учитывать, что цель вмешательств у пожилых людей состоит не только в снижении заболеваемости и смертности, но и, что более важно, в поддержании функционального статуса и качества жизни.

Пожилые люди имеют наиболее высокий риск развития ССЗ, что увеличивает потенциальную пользу статинов, но они и более подвержены старческой астении, саркопении, у них чаще встречаются коморбидные состояния, что в целом увеличивает риск побочных эффектов лекарственной терапии. Кроме того, нежелательные явления терапии статинами могут развиваться в довольно

короткое время, а чтобы она принесла пользу, требуется по крайней мере 2–2,5 года. Это делает ожидаемую продолжительность жизни очень важным обстоятельством при принятии решения о назначении статинов пожилым в целях первичной профилактики [31, 32]. Ожидаемая продолжительность жизни пожилых людей в РФ приведена в таблице 3. Дополнительно приведен расчет ожидаемой продолжительности жизни с учетом снижения, связанного с ограничением мобильности или наличием дефицитов базовой функциональной активности [33–35].

В настоящее время проводятся два исследования (STAREE и PREVENTABLE), результаты которых, как предполагается, представят доказательства эффективности и безопасности статинов в первичной профилактике у пациентов ≥ 70 –75 лет [36, 37]. Руководство ESC 2021 г. по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике содержит рекомендацию класса IIb (может быть рассмотрена) о начале приема статинов для первичной профилактики у пожилых людей в возрасте ≥ 70 лет при высоком 10-летнем риске сердечно-сосудистых заболеваний при оценке с помощью SCORE2-OP [38, 39]. Российские эксперты в 2023 году в Клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена выразили больше уверенности в необходимости гиполипидемической терапии для пожилых. Рекомендация назначения статинов пациентам старше 75 лет высокого и очень высокого риска для первичной профилактики является сильной (УУР 1, УДД 1), что предполагает практически обязательное назначение статинотерапии этой категории пациентов [8]. Для пожилых пациентов оговаривается старт с более низких доз с последующим титрованием до целевых уровней ЛНП. При наличии очень высокого и экстремального риска и необходимости достижения более низкого уровня ЛНП предусмотрена возможность назначения комбинированной терапии статина и эзетимиба [8].

В заключение необходимо сказать, что российские эксперты в области кардиологии и гериатрии сходятся во мнении [35], что решение об использовании статинотерапии для первичной профилактики у пожилых людей должно приниматься

индивидуально, исходя из абсолютного сердечно-сосудистого риска, наличия старческой астении, ожидаемой продолжительности жизни, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента.

Таблица 3. Ожидаемая продолжительность жизни мужчин и женщин старше 75 лет в Российской Федерации в 2018 г., по данным Росстата

Возраст, годы	Мужчины	Мужчины с наличием хотя бы одного дефицита базовой функциональной активности*	Женщины	Женщины с наличием хотя бы одного дефицита базовой функциональной активности*
75	9,05	4,05	10,95	5,95
80	7,15	2,15	7,97	2,97
85	5,67	0,67	5,62	0,62
90	4,75	0	4,01	0
95	4,22	0	3,14	0

* Базовая функциональная активность: самостоятельное питание, купание, одевание, передвижение, пользование туалетом, контроль выделительной системы.

Гиполипидемическая терапия и болезни печени

Козиолова Н.А.

Известно, что гиполипидемическая терапия такими препаратами, как статины, фибраты, может вызывать лекарственные поражения печени.

При применении статинов бессимптомное увеличение трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы нормальных значений (ВГН), подтвержденное повторным измерением, регистрируется в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у $\approx 1\%$ пациентов [40]. Риск тяжелой гепатотоксичности при использовании статинов составляет $\approx 0,001\%$ [41].

Повышение только трансаминаз на фоне приема статинов определяется как трансаминит и отражает высвобождение ферментов из гепатоцитов при повышенной проницаемости клеточных мембран [42]. Это явление не имеет конкретного отношения к нарушениям функций печени или гепатоцеллюлярному повреждению.

Для выявления гепатотоксичности потребуется не только определение увеличения трансаминаз, но и демонстрация изменений, связанных со снижением концентрации альбумина, увеличением протромбинового времени или прямого билирубина в крови [43, 44].

Согласно анализу централизованной глобальной базы данных (LiverTox), собирающей все случаи поражения печени лекарственными препаратами

и биологически активными добавками, аторвастатин и симвастатин отнесены к препаратам категории А, обладающим очень высокой вероятностью поражения печени, а розувастатин и питавастатин – к препаратам категории В – высокой вероятности поражения печени [45]. Есть предположение, что идиосинкразическое лекарственное повреждение печени, вызванное препаратами, связано с различными печеночными путями их метаболизма. Так в метаанализе 73 РКИ, в который был включен 123051 больной, аторвастатин, который метаболизируется через CYP3A4, увеличивал ОР повышения трансаминаз в 2,66 раза, а розувастатин, метаболизирующийся через CYP2C9 лишь на 10% – только на 35% [46].

Тем не менее в последнее десятилетие были получены убедительные данные о гепатопротекторном действии статинов как у лиц без заболеваний печени, так и у больных с печеночной патологией.

Так, в наблюдательном исследовании, в котором участвовали более 1,7 миллиона человек, у лиц без патологии печени при приеме статинов относительный риск (ОР) развития заболеваний печени был на 15% (95% ДИ: 0,78–0,92; $p < 0,001$) ниже, чем у пациентов, не принимающих статины [47]. Кроме того, применение статинов было связано со снижением ОР смерти, обусловленного с заболеваниями

печени, на 28% (95% ДИ: 0,59–0,88; $p = 0,001$) и ОР развития гепатоцеллюлярной карциномы на 42% (95% ДИ: 0,35–0,96; $p = 0,04$). Гепатопротекторное действие зависело от длительности приема и дозы статинов: чем больше экспозиция и доза, тем лучше эффект.

Метаанализ 21 РКИ показал, что лечение статинами дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в течение 26 недель улучшает липидный профиль без увеличения АЛТ, АСТ, общего билирубина или щелочной фосфатазы в конце периода лечения [48].

Метаанализ 13 наблюдательных исследований с включением более полумиллиона больных продемонстрировал, что статины снижают ОР развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим вирусным гепатитом В на 48%, у больных хроническим вирусным гепатитом С – на 42% [49].

В метаанализе 3 РКИ и 10 наблюдательных исследований в течение 7 лет лечения статины у больных с алкогольным поражением печени обеспечили снижение общей смертности на 16% (95% ДИ: 0,75–0,94), печень-ассоциированной смертности – на 34% (95% ДИ: 0,56–0,77), печень-ассоциированных осложнений – на 11% (95% ДИ: 0,81–0,97) [50].

Статины в течение 3 лет использования привели к улучшению выживаемости больных после трансплантации печени, как было показано в наблюдательном исследовании с включением 998 пациентов [51].

Одним из механизмов гепатопротекторного действия статинов является их плеiotропный интегральный эффект подавления неспецифического воспаления [52].

Также статины подавляют экспрессию и активность рокиназ (ROCKs), которые представляют собой ферментные соединения – протеин/серин/треонинкиназы [53].

Ингибитор кишечной абсорбции жиров – эзетимиб в комбинации со статинами также

демонстрирует гепатопротекторное действие у больных НАЖБП за счет уменьшения процента жира в печени в сравнении с монотерапией статинами, как было показано в РКИ через 24 недели лечения с использованием магнитно-резонансной томографии [54]. Механизмы гепатопротекторного эффекта эзетимиба представлены в обзоре. Tzanaki I. et al. [55].

Хроническая терапия фибратами связана с легким повышением уровня трансферазы в сыворотке крови и с редкими случаями острого повреждения печени, которое может быть тяжелым и перерасти в хронический гепатит с прогрессирующим фиброзом и циррозом печени [56].

Последние метаанализы подтвердили наличие гепатопротекторного эффекта при использовании омега-3-ПНЖК. В метаанализе, включающем 8 выполненных ранее метаанализов с участием 6561 обследуемого, было определено благоприятное влияние омега-3-ПНЖК на снижение АЛТ, АСТ, γ -глутамилтранспептидазы в крови и жира в печени у больных НАЖБП [57].

Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) проявляют очень низкую частоту побочных эффектов. В метаанализе 39 РКИ, включающих 66 478 пациентов, использование ингибиторов PCSK9 не было связано с повышенным риском нейрокогнитивных побочных эффектов ($p = 0,91$), повышения ферментов печени ($p = 0,34$), рабдомиолиза ($p = 0,58$) или нового сахарного диабета ($p = 0,97$) [58].

Тем не менее имеются данные экспериментального исследования, в котором ингибиторы PCSK9, увеличивая поглощение липопротеидов низкой плотности печенью, усиливают воздействие холестерина на печень, что может привести к более высокому риску стеатогепатита и канцерогенеза [59].

Малые интерферирующие РНК ни в одном из РКИ не продемонстрировали побочные эффекты, связанные с повреждением печени [60].

Гиполипидемическая терапия и онкологические заболевания

Тарловская Е.И.

В настоящее время известно, что существует тесная связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и онкологической патологией. Анализ более 7 миллионов онкологических пациентов, проведенный в 2020 году, показал, что смертность у них, связанная с ССЗ, в 2,24 раза выше, чем в общей популяции [61].

В исследовании Wang Z. et al. показано, что у женщин, переживших рак молочной железы, в 2,4 раза больше риск развития атеросклероза, чем у женщин без рака. Атеросклеротические

ССЗ обычно являются отсроченным эффектом, и заболевание возникает примерно через 7 лет после завершения лечения рака молочной железы [62]. Значительную роль в возникновении и прогрессировании атеросклеротических ССЗ у онкологических пациентов играют нарушения липидного обмена, возникающие при раке [63], и под влиянием препаратов для химиотерапии [62, 64].

Например, антрациклины способствуют снижению уровня ХС ЛВП и повышению уровня общего холестерина (ХС) и ХС ЛНП, паклитаксел

способствует повышению уровней аполипопротеида В и ХС ЛНП [65]. Дислипидемия (ДЛП) не только способствует повышению риска ССЗ, но и негативно влияет на течение онкологического заболевания. Так, исследование Dong S et al. показало, что высокие уровни триглицеридов (ТГ) как исходно, так и через 1 год после операции повышают риск рецидива, тогда как высокие уровни ЛВП служат защитным метаболическим маркером и связаны с более благоприятными исходами заболевания [64]. Таким образом, гиполипидемическая терапия может быть необходимой пациентам с онкологическими заболеваниями для коррекции возникшей и/или прогрессирующей ДЛП.

С другой стороны, многие исследования свидетельствуют, что гиполипидемическая терапия снижает заболеваемость раком, риск рецидивов и смертность онкологических пациентов. Это прежде всего касается статинов [66-68], однако есть исследования, касающиеся фибратов [69], комбинированной терапии статинами с эзетимибом или фибратами [70], а также эволокумаба [71].

Интересным является тот факт, что доклинические исследования показали, что статины оказывают терапевтический эффект при онкологических заболеваниях за счет усиления эффекта химиотерапевтических препаратов [72].

Кроме того, известно, что статины снижают риск кардиотоксичности химиотерапии. Например,

в метаанализе 7 исследований (среди которых 2 РКИ, 5 – наблюдательных) Kim J et al. [73] показано, что применение статинов может предупреждать снижение фракции выброса левого желудочка и частоту кардиомиопатии при кардиотоксической химиотерапии. В связи с этим статины включены в рекомендации Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии в качестве средств для первичной профилактики кардиотоксичности химиотерапии у пациентов с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности [74].

Таким образом, онкологические заболевания способствуют возникновению и/или прогрессированию атеросклеротических ССЗ у пациентов, выживших после рака. Многие препараты для химиотерапии также способны вызывать развитие ДЛП, что может негативно влиять на течение и прогноз онкологического заболевания. Препараты для гиполипидемической терапии и прежде всего статины, возможно, снижают риск заболеваемости, рецидивов и смертности при онкологических заболеваниях, а также риск кардиотоксичности химиотерапии. Статины рекомендованы как препараты для первичной профилактики кардиотоксичности химиотерапии у пациентов с онкологическими заболеваниями и высоким или очень высоким риском кардиотоксичности.

Гиполипидемическая терапия при хронической обструктивной болезни легких

Григорьева Н.Ю.

Персистирующее системное воспаление (а не только локальное воспаление в бронхах), свойственное больным хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), вносит существенный вклад в развитие атеросклероза у указанной категории больных [75, 76]. Так, у больных ХОБЛ увеличен риск острых коронарных событий, особенно во время обострений [75, 76, 77] из-за хронического системного воспаления, которое приводит к ускорению роста атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и их нестабильности.

Существует крупномасштабное исследование ассоциации генома больных ХОБЛ с такими признаками, как частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень артериального давления (АД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт. Понимание генетического совпадения между ХОБЛ и ССЗ важно для профилактики заболеваний, своевременной диагностики и лечения обоих заболеваний. Выявленные генетические полиморфизмы могут служить общими мишенями для лекарств как при ХОБЛ, так и при ССЗ [78]. Таким образом,

в недалеком будущем могут быть раскрыты возможности гиполипидемической терапии у больных ХОБЛ по лечению и профилактике не только сопутствующих ССЗ, но и самой ХОБЛ.

В настоящее время имеются доказательства того, что статины способны оказывать положительное влияние не только на развитие ССЗ, но и на течение самой ХОБЛ [76] путем ингибирования ключевых воспалительных и ремоделирующих эффектов при ХОБЛ [79, 80], в связи с чем реализуется ряд важных клинических проявлений, таких как замедление скорости снижения показателя ОФВ1, достоверное снижение С-реактивного белка (СРБ), снижение общей смертности, снижение смертности от ХОБЛ, уменьшение количества обострений, уменьшение случаев госпитализации по причине ХОБЛ, повышение толерантности к физической нагрузке [79-81]. Снижение ОФВ1 является независимым маркером ССЗ, которые, в свою очередь, являются основной причиной смерти у пациентов с ХОБЛ [81]. Следовательно, терапию статинами можно инициировать у пациентов ХОБЛ даже без

ССЗ с целью их первичной профилактики. Однако этот факт требует дальнейшего изучения, так как имеются противоречивые данные о пользе статинов у больных ХОБЛ без ССЗ. Так, в Копенгагенском исследовании, длившимся 3 года, было показано уменьшение СРБ и обострений у больных ХОБЛ, однако в подгруппе с наиболее тяжелой ХОБЛ и без сердечно-сосудистой сопутствующей патологии не выявлено корреляционной зависимости между использованием статинов и обострениями ХОБЛ [82]. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования для проверки потенциальных преимуществ статинов у пациентов с ХОБЛ, особенно на этапе еще не развившихся сопутствующих ССЗ.

Существуют доказательства, что использование статинов у больных ХОБЛ с легочной гипертензией (ЛГ) позволяет снизить не только риск смертности,

уровень СРБ, но и степень выраженности ЛГ, но при наличии сопутствующих ССЗ [83]. При ХОБЛ и ЛГ без ССЗ использование статинов лишь снижает систолическое давление в легочной артерии, не влияя на смертность [84].

Лучшая выживаемость при 3-летнем наблюдении при использовании статинов была показана у пациентов ХОБЛ старческого возраста (более 80 лет), перенесших острое обострение и госпитализированных по причине ХОБЛ [85].

Таким образом, в настоящее время существуют убедительные данные о пользе использования статинов у больных ХОБЛ и ССЗ. Возможность их назначения у больных ХОБЛ без ССЗ видится перспективной, но требует дальнейших исследований.

Лекарственное взаимодействие и гиполипидемическая терапия

Чесникова А.И.

Наибольшую проблему в клинической практике представляет фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств (ЛС), которое сопровождается изменением концентрации ЛС в результате метаболизма при участии системы цитохромов Р450, системы Р-гликопротеина или непосредственного конфликта механизмов действия препаратов.

В ряде исследований продемонстрировано, что при приеме статинов, которые метаболизируются цитохромом 3А4 (аторвастатин, симвастатин, ловастатин), одновременно с препаратами-ингибиторами этой изоферментной системы (амиодарон, кларитромицин, эритромицин, дилтиазем, верапамил, нитрендипин, нифедипин, ингибиторы ВИЧ-протеаз, флюконазол, циметидин, кортикостероиды, циклоспорин А и многие другие) повышается концентрация этих статинов, а следовательно, повышается риск нежелательных побочных явлений [86-88].

Минимизировать риск лекарственного взаимодействия можно при применении розувастатина (около 10% метаболизируется СYP2С9); питавастатина (минимально метаболизируется цитохромом Р450, лекарственные взаимодействия маловероятны); правастатина (минимально метаболизируется СYP3А4, серьезные лекарственные взаимодействия маловероятны) [89-91].

В последнее время активно обсуждается проблема лекарственного взаимодействия статинов с противовирусными препаратами. В 3 открытых клинических исследованиях представлена оценка лекарственных взаимодействий противовирусных препаратов гразопревира

и элбасвира с питавастатином, розувастатином, правастатином и аторвастатином. Установлено, что статины не оказывали существенного влияния на фармакокинетику гразопревира и элбасвира. Одновременное применение элбасвира/гразопревира не приводило к клинически значимым изменениям концентрации питавастатина или правастатина. Однако прием элбасвира/гразопревира сопровождался увеличением концентрации розувастатина (на 126%) и аторвастатина (на 94%), вероятно, через ингибирование белка устойчивости к раку молочной железы, следовательно, при необходимости применения элбасвира/гразопревира дозу розувастатина и аторвастатина следует уменьшить [92].

При приеме аторвастатина и симвастатина с препаратами-индукторами СYP3А4 (дексаметазон, фенobarбитал, рифампицин, лансопрозол, циклофосфамид и другие) происходит ускорение метаболизма, что приводит к снижению концентрации статинов и низкой их эффективности [89].

Заслуживают внимания исследования последних лет, в которых показано, что статины могут увеличивать клеточную концентрацию противоопухолевых препаратов и тем самым усиливать их цитотоксическое действие на раковые клетки. Причем отмечено, что гидрофильные статины (правастатин, розувастатин) в меньшей степени оказывают влияние на противоопухолевые препараты, чем липофильные статины (аторвастатин). Однако вопрос требует дальнейшего изучения [93].

При назначении эзетимиба пациентам, получающим циклоспорин, необходимо соблюдать

осторожность в связи с увеличением экспозиции как эзетимиба, так и циклоспорина. При назначении эзетимиба пациентам, находящимся на терапии варфарином, необходим мониторинг МНО (возможно увеличение) [8].

Как известно, фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. В начале лечения фенофибратом рекомендуется снизить дозу антикоагулянтов с последующим подбором дозы под контролем МНО. Описано несколько тяжелых случаев обратимого нарушения функции почек при одновременном лечении фенофибратом и циклоспорином, поэтому необходим контроль функции почек у таких пациентов [8, 94].

О лекарственных взаимодействиях ингибиторов PCSK9 мало известно. Алирокумаб не влияет на изоферменты цитохрома P450

(CYP3A4 и CYP2C9) и белки-транспортёры, такие как Р-гликопротеин и ОАТР (белок транспортёр органических анионов). Изучение лекарственных взаимодействий с эволокумабом не проводилось. Коррекция доз статинов при назначении с эволокумабом не требуется [8].

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

All authors declare no conflict of interest

Список литературы / References

1. Anitchkow N, Chalatou S. Iber die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. *Zentrabl Aeg Patbol Anat.* 1913;24:1-9.
2. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia: Identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1973;70(10):2804-2808. doi: 10.1073/pnas.70.10.2804.
3. Lan NSR, Bajaj A, Watts GF, Cuchel M. Recent advances in the management and implementation of care for familial hypercholesterolaemia. *Pharmacol Res.* 2023;194:106857. doi: 10.1016/j.pbrs.2023.106857.
4. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 2023;44(25):2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197.
5. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 million Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553-2566. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.057.
6. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, Shalnova 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.
7. Brandts J, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar 4/4. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(18):1831-1843. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.004.
8. Ezbov MV, Kubarcbuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Anciferov MB, Ansbeles AA, et al. Dislipidemia. Guidelines 2023. *Russian cardiological journal.* 2023;28(5):250-297. In Russian. (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аниселес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):250-297). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
9. Chubykina UD, Ezbov MV, Rozbkova TA, Tamaeva BM, Sokolov AA, Ershova AI, et al. Five-year observation period of patients with homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia in 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.
10. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet.* 2021;398(10312):1713-1725. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
11. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaborators. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet.* 2022;399(10326):719-728. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02001-8.
12. 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.

13. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, Garcia SP, DeNizio JE, Reiss CW, et al. *In vivo* CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature*. 2021;593(7859):429-434. doi: 10.1038/s41586-021-03534-y.
14. Kenet G, Lutkboff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121:1838-1847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673.
15. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein (a) levels, LPA risk genotypes and increased risk of heart failure in the general population. *JACC Heart Fail* 2016;4:78-87. doi: 10.1016/j.jchf.2015.08.006.
16. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(1):255-266. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312951.
17. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016;57:1953-1975. doi: 10.1194/jlr.R071233.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188.
19. 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.
20. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP. Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation*. 2019;139(12):1483-1492. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
21. Warden BA, Guyton JR, Kovacs AC, Durham JA, Jones LK, Dixon DL, et al. Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2023;17(1):19-39. doi: 10.1016/j.jacl.2022.09.001.
22. Stock J. Statin-associated muscle symptoms EAS Consensus Panel paper focuses on this neglected patient group. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):346-350. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.049.
23. Penson PE, Bruckert E, Marais D, Reiner J, Pirro M, Sabekkar A, et al. International Lipid Expert Panel (ILEP). Step-by-step diagnosis and management of the nocebo/drugcebo effect in statin-associated muscle symptoms patients: a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(3):1596-1622. doi: 10.1002/jcsm.12960.
24. Bannay A, Bories M, Le Corre P, Riou C, Lemordant P, Van Hille P, et al. Leveraging National Claims and Hospital Big Data: Cohort Study on a Statin-Drug Interaction Use Case. *JMIR Med Inform*. 2021;9(12):e29286. doi: 10.2196/29286.
25. Stam-Slob MC, Visseren FL, Wouter Jukema J, van der Graaf Y, Poulter NR, Gupta A, et al. Personalized absolute benefit of statin treatment for primary or secondary prevention of vascular disease in individual elderly patients. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(1):58-68. doi: 10.1007/s00392-016-1023-8.
26. Rosada A, Kassner U, Weidemann F, Kunig M, Buchmann N, Steinbagen-Thiessen E, et al. Hyperlipidemias in elderly patients: results from the Berlin Aging Study II (BASEII), a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):92. doi: 10.1186/s12944-020-01277-9.
27. Fulcher J, Mihalova B, O'Connell R, Emberson J, Blackwell L, Reit C et al. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomized controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407-415. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
28. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10263):1637-1643. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32332-1.
29. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2090-2099. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.069. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1122.
30. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-1630. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-x.
31. Yourman LC, Cenzer IS, Boscardin WJ, Nguyen BT, Smith AK, Schonberg MA, et al. Evaluation of Time to Benefit of Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Adults Aged 50 to 75 Years: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2021;181(2):179-185. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6084.
32. Holmes HM, Min LC, Yee M, Varadhan R, Basran J, Dale W, et al. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. *Drugs Aging*. 2013;30(9):655-666. doi: 10.1007/s40266-013-0095-7.
33. Federal state statistics service. Life expectancy in Russian Federation. Av. at: <https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni/#i-6>. 2019. In Russian. (Федеральная служба государственной статистики. Ожидаемая продолжительность жизни в Российской Федерации. Доступно на: <https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni/#i-6>. 2019).
34. Keeler E, Guralnik JM, Tian H, Wallace RB, Reuben DB. The Impact of Functional Status on Life Expectancy in Older Persons. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010;65(7):727-733. doi: 10.1093/gerona/gdq029.

35. Kotovskaya YV, Tkacheva ON, Sergienko IV. Lipid-Lowering Therapy for Primary Cardiovascular Prevention in Older Adults. Consensus Statement of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society on Atherosclerosis, Russian Society of Cardiology, Association of Clinical Pharmacologists. *Kardiologiya*. 2020;60(6):119-132. In Russian. (Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Сергиенко И.В. Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов. *Кардиология*. 2020;60(6):119-132. doi: 10.18087/cardio.2020.6.n1037.
36. Zoungas S, Curtis A, Spark S, Wolfe R, McNeil JJ, Beilin L, et al. STAREE investigator group. Statins for extension of disability-free survival and primary prevention of cardiovascular events among older people: protocol for a randomized controlled trial in primary care (STAREE trial). *BMJ Open*. 2023;13(4):e069915. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069915.
37. Joseph J, Pajewski NM, Dolor RJ, Sellers MA, Perdue LH, Peeples SR, et al. PREVENTABLE Trial Research Group. Pragmatic evaluation of events and benefits of lipid lowering in older adults (PREVENTABLE): Trial design and rationale. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(6):1701-1713. doi: 10.1111/jgs.18312.
38. I. de Vries T, Cooney MT, Selmer R, Hageman S, Pennells S, Wood A, et al. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2455-2467. doi: 10.1093/eurheartj/ehab312.
39. 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. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(42):4468.
40. Dujovne CA, Chremos AN, Pool JL, Schnaper H, Bradford RH, Shear CL, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: IV. Additional perspectives on the tolerability of lovastatin. *Am J Med*. 1991;91(1B):25S-30S. doi: 10.1016/0002-9343(91)90053-z.
41. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al. American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(2):e38-e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073. Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(5):e158.
42. Senior JR. Evolution of the Food and Drug Administration approach to liver safety assessment for new drugs: current status and challenges. *Drug Saf*. 2014;37(Suppl 1):S9-17. doi: 10.1007/s40264-014-0182-7.
43. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005;172(3):367-379. doi: 10.1503/cmaj.1040752.
44. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S47-57. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.011.
45. U.S. Food and Drug Administration. 2012: FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>. (Accessed 28.07.2024).
46. Villani R, Navarese EP, Cavallone F, Kubica J, Bellanti F, Facciorusso A, et al. Risk of Statin-Induced Hypertransaminasemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(2):131-140. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.01.003.
47. Vell MS, Loomba R, Krishnan A, Wangenstein KJ, Trebicka J, Creasy KT, et al. Association of Statin Use with Risk of Liver Disease, Hepatocellular Carcinoma, and Liver-Related Mortality. *JAMA Netw Open*. 2023;6(6):e2320222. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.20222.
48. Abdallab M, Brown L, Provenza J, Tariq R, Gowda S, Singal AK. Safety and efficacy of dyslipidemia treatment in NAFLD patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hepatol*. 2022;27(6):100738. doi: 10.1016/j.aohp.2022.100738.
49. Li X, Sheng L, Liu L, Hu Y, Chen Y, Lou L. Statin and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus or hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):98. doi: 10.1186/s12876-020-01222-1.
50. Stokkeland K, Lageborn CT, Ekblom A, Huijjer J, Bottai M, Stel P, et al. Statins and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors are Associated with Reduced Mortality and Morbidity in Chronic Liver Disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122(1):104-110. doi: 10.1111/bcpt.12844.
51. Becchetti C, Dirchwolf M, Schropp J, Magini G, Müllhaupt B, Immer F, et al. Swiss Transplant Cohort Study. Use of statins after liver transplantation is associated with improved survival: results of a nationwide study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(7):1194-1204. doi: 10.1111/apt.17192.
52. Kandelouei T, Abbasifard M, Imani D, Aslani S, Razi B, Fasibi M, et al. Effect of Statins on Serum level of hs-CRP and CRP in Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mediators Inflamm*. 2022;8732360. doi: 10.1155/2022/8732360.
53. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(1):229-243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537. Erratum in: *Circ Res*. 2018;123(8):e20.
54. Cho Y, Rhee H, Kim YE, Lee M, Lee BW, Kang ES, et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). *BMC Med*. 2022;20(1):93. doi: 10.1186/s12916-022-02288-2.

55. Tzanaki I, Agouridis AP, Kostapanos MS. Is there a role of lipid-lowering therapies in the management of fatty liver disease? *World J Hepatol.* 2022;14(1):119-139. doi: 10.4254/wjhb.v14.i1.119.
56. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Fibrates. 2017 Jan 24. PMID: 31643229.
57. Musazadeh V, Karimi A, Malekabmadi M, Abrabi SS, Dehghan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2023;50(5):327-334. doi: 10.1111/1440-1681.13750.
58. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2019;ehz430. doi: 10.1093/eurheartj/ehz430.
59. Ioannou GN, Lee SP, Linsley PS, Gersuk V, Yeh MM, Chen YY, et al. Pcsk9 Deletion Promotes Murine Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Carcinogenesis: Role of Cholesterol. *Hepatol Commun.* 2022;6(4):780-794. doi: 10.1002/hep4.1858.
60. Ebenezer O, Comoglio P, Wong GK, Tuszynski JA. Development of Novel siRNA Therapeutics: A Review with a Focus on Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4019. doi: 10.3390/ijms24044019.
61. Mubandirange J, Zalcborg JR, van Londen GJ, Warner ET, Carr PR, Haydon A, Orchard SG. Cardiovascular Disease in Adult Cancer Survivors: a Review of Current Evidence, Strategies for Prevention and Management, and Future Directions for Cardio-oncology. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(11):1579-1592. doi: 10.1007/s11912-022-01309-w.
62. Wang Z, Li J. Lipoprotein(a) in patients with breast cancer after chemotherapy: exploring potential strategies for cardioprotection. *Lipids Health Dis.* 2023;22(1):157. doi: 10.1186/s12944-023-01926-9.
63. Li Y, Wu S, Zhao X, Hao S, Li F, Wang Y, et al. Key events in cancer: Dysregulation of SREBPs. *Front Pharmacol.* 2023;14:1130747. doi: 10.3389/fphar.2023.1130747.
64. Dong S, Yu J, Chen X, Shen K. Association of serum lipid levels and clinical outcomes in early breast cancer patients. *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:17588359231177004.
65. Sharma M, Tuaine J, McLaren B, Waters DL, Black K, Jones LM, et al. Chemotherapy Agents Alter Plasma Lipids in Breast Cancer Patients and Show Differential Effects on Lipid Metabolism Genes in Liver Cells. *PLoS One.* 2016;11(1):e0148049. doi: 10.1371/journal.pone.0148049.
66. Heiston EM, Humdley WG. Statins for Cardiac and Vascular Protection During and After Cancer Therapy. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(5):555-561. doi: 10.1007/s11912-022-01212-4.
67. Kbazaaleb S, Sarmini MT, Alomari M, Al Momani L, El Kurdi B, Asfari M, et al. Statin Use Reduces the Risk of Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(7):e27032. doi: 10.7759/cureus.27032.
68. Jaiswal V, Agrawal V, Ang SP, Saleeb M, Isbak A, Hameed M, et al. Post-diagnostic statin use and its association with cancer recurrence and mortality in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023;9(8):731-740. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad057.
69. Iakobishvili Z, Hasin T, Klempfner R, Sblomo N, Goldenberg I, Brenner R, et al. Association of Bezafibrate Treatment with Reduced Risk of Cancer in Patients With Coronary Artery Disease. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(7):1171-1179. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.10.026.
70. Han KT, Kim S. Lipid-lowering drug adherence and combination therapy effects on gastrointestinal cancer in patients with dyslipidemia without diabetes: a retrospective cohort study in South Korea. *BMC Cancer.* 2022;22(1):156. doi: 10.1186/s12885-022-09250-8.
71. Mohammadi KA, Brackin T, Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Manvelian G, et al. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition on cancer events: A pooled, post hoc, competing risk analysis of alirocumab clinical trials. *Cancer Med.* 2023;12(16):16859-16868. doi: 10.1002/cam4.6310.
72. Lufling LL, Stuer NC, Andreassen BK, Ursin G, Botteri E. Low-dose aspirin, statins, and metformin and survival in patients with breast cancers: a Norwegian population-based cohort study. *Breast Cancer Res.* 2023;25(1):101. doi: 10.1186/s13058-023-01697-2.
73. Kim J, Nishimura Y, Kewcharoen J, Yess J. Statin Use Can Attenuate the Decline in Left Ventricular Ejection Fraction and the Incidence of Cardiomyopathy in Cardiotoxic Chemotherapy Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(16):3731. doi: 10.3390/jcm10163731.
74. Lyon AR, Lypez-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: *Eur Heart J.* 2023;44(18):1621.
75. Cavaillus A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):454-475. doi: 10.1183/09059180.00008612.
76. Ambrosino P, Lupoli R, Iervolino S, De Felice A, Pappone N, Storino A, et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2017;12(6):877-885. doi: 10.1007/s11739-017-1690-0.

77. Fruchter O, Yigla M, Kramer MR. Lipid profile and statin use: the paradox of survival after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci.* 2015;349(4):338-343. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000435.
78. Zhu Z, Wang X, Li X, Lin Y, Shen S, Liu CL, et al. Genetic overlap of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease-related traits: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *Respir Res.* 2019;20(1):64. doi: 10.1186/s12931-019-1036-8.
79. Gitzge E, van der Palen J, Koeborst-Ter Huurne K, Movig K, van der Valk P, Brusse-Keizer M. Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study. *BMJ Open Respir Res.* 2016;3(1):e000142. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000142.
80. Labousse L, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Leufkens HG, Brusselle GG, Stricker BH. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(2):212-217. doi: 10.1016/j.pupt.2012.10.008.
81. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur Respir Rev.* 2009;18(114):222-232. doi: 10.1183/09059180.00005309.
82. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2015;70(1):33-40. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205795.
83. Lu Y, Chang R, Yao J, Xu X, Teng Y, Cheng N. Effectiveness of long-term using statins in COPD - a network meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20(1):17. doi: 10.1186/s12931-019-0984-3.
84. Wang G, Shang W, Ren Y, Liu S, Ren X, Wei S, et al. Benefits of statins in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension: A meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2019;70:39-42. doi: 10.1016/j.ejim.2019.09.009.
85. Chen YY, Li TC, Li CI, Lin SP, Fu PK. Statins Associated with Better Long-Term Outcomes in Aged Hospitalized Patients with COPD: A Real-World Experience from Pay-for-Performance Program. *J Pers Med.* 2022;12(2):299. doi: 10.3390/jpm12020299.
86. Franco D, Henao Y, Monsalve M, Gutiérrez F, Hincapié J, Amariles P. Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: Aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada. *Farm Hosp.* 2013;37(6):539-557. doi: 10.7399/FH.2013.37.6.1077
87. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol.* 2004;94(9):1140-1146. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.07.080.
88. Hougaard Christensen MM, Bruun Haastrup M, Illblenschlæger T, Esbech P, Arnspang Pedersen S, Bach Dunvald AC, et al. Interaction potential between clarithromycin and individual statins - A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020;126(4):307-317. doi: 10.1111/bcpt.13343.
89. Calza L. Long-term use of rosuvastatin: a critical risk benefit appraisal and comparison with other antihyperlipidemics. *Drug Healthc Patient Saf.* 2009;1:25-33. doi: 10.2147/dhps.s4928.
90. Neuwonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(6):565-581. doi: 10.1016/j.clpt.2006.09.003.
91. Neuwonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;11(3):323-332.
92. Caro L, Prueksaritanont T, Fandozzi C, Feng HP, Guo Z, Wolford D, et al. Evaluation of Pharmacokinetic Drug Interactions of the Direct-Acting Antiviral Agents Elbasvir and Grazoprevir with Pitavastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, and Atorvastatin in Healthy Adults. *Clin Drug Investig.* 2021;41(2):133-147. doi: 10.1007/s40261-020-00974-8.
93. Ahmadi Y, Karimian R, Panabi Y. Effects of statins on the chemoresistance - The antagonistic drug-drug interactions versus the anti-cancer effects. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:1856-1865. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.122.
94. Franssen R, Vergeer M, Stoes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(2):89-94. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00917.x.

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. Редколлегия 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».