

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно - практический журнал

2019

Основан в 2004 г.

Том 15

№ 1

НОВОСИБИРСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
2019

«АТЕРОСКЛЕРОЗ»

научно-практический журнал

Основан в 2004 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

ИЗДАТЕЛЬ

НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

Тел.: (383) 267-47-43; 211-75-08

Тел.-факс: (383) 264-25-16

E-mail: aterosclerоз@gmail.com

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций за серией ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

Периодичность: 4 раза в год

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных изданий и журналов, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции

Подписаться на журнал можно по Объединенному каталогу «Пресса России» и Подписному каталогу «Урал-Пресс»-11223, или в отделе маркетинга Издательства СО РАН, справки по тел. (383)330-17-58

Редактор *И.А. Абрамова*

Художественный редактор *Е.В. Сентябова*

Оператор электронной верстки *И.В. Мелехов*

Подписано в печать 15.05.2019.

Выход в свет 31.05.2019. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 9,8. Усл. печ. л. 11,39. Тираж 1000 экз.
Заказ № 85. Цена свободная. 16+

Издательство СО РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
E-mail: psb@sibran.ru
Тел.: (383)330-80-50

Отпечатано в Издательстве СО РАН
Интернет-магазин Издательства СО РАН
<http://www.sibran.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор:

Ю.П. Никитин – академик РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

Заместители главного редактора:

В.В. Кухарчук – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)

Ю.И. Рагино – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

Ответственный секретарь:

Д.В. Денисова – д.м.н. (Новосибирск)

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

М.И. Воевода – академик РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

В.В. Гафаров – д.м.н., профессор (Новосибирск)

М.В. Ежов – д.м.н., профессор (Москва)

Е.В. Каиштанова – д.м.н., доцент (Новосибирск)

Н.Г. Колосова – д.б.н. (Новосибирск)

И.И. Логвиненко – д.м.н., профессор (Новосибирск)

В.М. Максимов – д.м.н., доцент (Новосибирск)

С.К. Малютина – д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.Л. Маркель – д.б.н., профессор (Новосибирск)

С.В. Мустафина – д.м.н. (Новосибирск)

К.Ю. Николаев – д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.Н. Рябиков – д.м.н., профессор (Новосибирск)

Г.И. Симонова – д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.М. Чернявский – д.м.н., профессор (Новосибирск)

О.В. Цыганкова – д.м.н., профессор (Новосибирск)

Д.А. Яхонтов – д.м.н., профессор (Новосибирск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Кемерово)

Ю.А. Белов – академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)

С.А. Бойцов – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)

В.В. Власов – академик РАН (Новосибирск)

В.С. Гуревич – д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

А.Д. Денисенко – д.м.н. (Санкт-Петербург)

А.М. Караськов – академик РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

Р.С. Карпов – академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

В.В. Каишталп – д.м.н., доцент (Кемерово)

А.В. Кочетов – чл.-корр. РАН, д.б.н., профессор (Новосибирск)

Р.Г. Оганов – академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)

С.Н. Покровский – д.б.н., профессор (Москва)

С.В. Попов – академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

В.П. Пузырев – академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

А.Н. Романова – д.м.н. (Якутск, Республика Саха (Якутия))

И.В. Сергеев – д.м.н., профессор (Москва)

А.В. Сусеков – д.м.н., профессор (Москва)

В.А. Ткачук – академик РАН, д.б.н., профессор (Москва)

С.В. Шалаев – д.м.н., профессор (Тюмень)

Е.В. Шляхто – академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

К.Б. Абзалиев – д.м.н., профессор (Алматы, Казахстан)

Ж.И. Ашимов – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

М. Бобак – профессор (Лондон, Великобритания)

Э.Д. Джишамбаев – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

А.Л. Катапано – профессор (Милан, Италия)

К. Кууласма – профессор (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот – профессор (Лондон, Великобритания)

Э.М. Миррахимов – профессор (Бишкек, Киргизия)

П. Пушка – профессор (Хельсинки, Финляндия)

С. Санс – профессор (Барселона, Испания)

Ян А. Стассен – профессор (Лёвен, Бельгия)

Я. Туомилехто – профессор (Хельсинки, Финляндия)

В.Л. Фейгин – д.м.н., профессор (Окленд, Франция)

Дж. Чепмен – профессор (Париж, Франция)

Свен Эббесон – профессор (Фэрбенкс, США)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2019

Научно-практический журнал

Том 15, № 1

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Александрович О.В., Перова Н.В., Деев А.Д., Гомыранова Н.В., Метельская В.А.**
Уровень липопротеина(а) в сыворотке крови лиц
без клинических проявлений атеросклероза: взаимосвязь с факторами
липидного и углеводного профиля и жесткостью артерий 5
- Бенимецкая К.С., Шрамко В.С., Стахнёва Е.М., Макаренкова К.В., Щербакова Л.В.,
Рагино Ю.И., Воевода М.И.** Связь липопротеин-ассоциированной
фосфолипазы A2 (Лп-ФЛА2) и пропротеиновой конвертазы
субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) при семейной гиперхолестеринемии 15
- Чеснокова Л.Ю., Лебедева Н.Б., Тарасов Н.И.** Факторы, связанные с тяжестью
хронической ишемии головного мозга, у пациентов с инфарктом миокарда,
осложненным левожелудочковой недостаточностью 24
- Журавская Э.Я., Савченко Т.И., Чанкина О.В., Полонская Я.В., Садовский Е.В.,
Стахнёва Е.М., Рагино Ю.И., Чернявский А.М.**
Ассоциации минеральных элементов в атеросклеротической бляшке
при коронарном атеросклерозе 30
- Стрельникова М.В., Синеглазова А.В.** Биологические факторы риска
хронических неинфекционных заболеваний у мужчин
при различных клинических и коронароангиографических вариантах
острого коронарного синдрома 35
- Мустафина С.В., Симонова Г.И., Облаухова В.И., Кунцевич А.К., Рагино Ю.И.
Щербакова Л.В., Рымар О.Д.** Ассоциации метаболических факторов риска
терапевтических заболеваний с разным уровнем потребления простых углеводов 41

ОБЗОРЫ

- Белик Е.В., Груздева О.В., Паличева Е.И.** Инсулин и лептин: спорные
и нерешенные вопросы их взаимодействия 49

ИНФОРМАЦИОННЫЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

- КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ 58**

© НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, 2019

© Оформление. Издательство СО РАН, 2019

НОВОСИБИРСК

ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ATHEROSCLEROZ

Since 2004

4 issues per year

2019

Research and Practical Journal

Volume 15, No. 1

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Alexandrovich O.V., Perova N.V., Deev A.D., Gomyranova N.V., Metelskaya V.A.**
Serum lipoprotein(a) level in subjects free of clinical manifestations
of atherosclerosis-related diseases: the relationship with lipid
and glucose metabolism parameters and arterial stiffness 5
- Benimetskaya K.S., Shramko V.S., Stakhneva E.M., Makarenkova K.V., Shcherbakova L.V.,
Ragino Yu.I., Voevoda M.I.** Association of lipoprotein-associated
phospholipase A2 (Lp-PLA2) with proprotein
convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in familial hypercholesterolemia 15
- Chesnokova L.Yu., Lebedeva N.B., Tarasov N.I.** Factors associated with the severity
of chronic cerebral ischemia in patients with myocardial infarction
complicated by left ventricular failure 24
- Zhuravskaya E.Ya., Savchenko T.I., Chankina O.V., Polonskaya Ya.V., Sadowski E.V.,
Stakhneva E.M., Ragino Yu.I., Chernyavskii A.M.** Association of mineral elements
in the atherosclerotic plaque in coronary atherosclerosis..... 30
- Strelnikova M.V., Sineglazova A.V.** Biological risk factors for chronic
non-communicable diseases in men with various clinical
and coronary angiographic variants of acute coronary syndrome 35
- Mustafina S.V., Simonova G.I., Oblaukhova V.I., Kuntsevich A.K., Ragino Yu.I.,
Shcherbakova L.V., Rymar O.D.** Associations of metabolic risk factors
of therapeutic diseases with different levels of simple carbohydrates consumption 41

REVIEWS

- Belik E.V., Gruzdeva O.V., Palicheva E.I.** Insulin and leptin: disputable
and unsolved questions of their interaction..... 49

INFORMATION AND METHODOLOGICAL MATERIAL

- CLINICAL GUIDELINES FOR FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA 58**

NOVOSIBIRSK
PUBLISHING HOUSE OF THE SIBERIAN BRANCH
OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.15372/ATER20190101

**УРОВЕНЬ ЛИПОПРОТЕИНА(а) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЛИЦ
БЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА:
ВЗАИМОСВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ПРОФИЛЯ
И ЖЕСТКОСТЬЮ АРТЕРИЙ**

О.В. Александрович, Н.В. Перова, А.Д. Деев, Н.В. Гомыранова, В.А. Метельская

*ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России
101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3*

Цель исследования — выяснить, ассоциирован ли уровень липопротеина(а) (Лп(а)) в сыворотке крови лиц без клинических проявлений атеросклероза с показателями липопротеинового профиля и инсулин-опосредованной утилизации глюкозы клетками, а также со скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) как показателем состояния соединительнотканых компонентов артерий. **Материал и методы.** В исследование включено 202 пациента (68 мужчин и 134 женщины) 25–75 лет без клинических проявлений атеросклероза, не получавших регулярной терапии сердечно-сосудистыми препаратами, но имевших факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Липидные и углеводные показатели крови определяли стандартными методами. Концентрацию в сыворотке крови Лп(а), аполипопротеинов (апо) AI, AII и B измеряли иммунотурбидиметрически. Величина СРПВ служила показателем жесткости артериальной стенки. **Результаты.** У обследованных лиц уровень Лп(а) в сыворотке крови положительно коррелировал с содержанием апо B ($R=0,143$; $p=0,043$) и отрицательно — с концентрацией апо AII ($R=-0,286$; $p<0,0001$). Показатели углеводного профиля не имели значимой корреляции с уровнем Лп(а) в сыворотке. При межгрупповом сравнении в зависимости от сывороточного уровня Лп(а), соответствующего верхнему квинтилю его распределения, в группе лиц с высоким Лп(а) (≥ 50 мг/дл) показатель СРПВ, концентрация апо AII и постпрандиальная гликемия в тесте на толерантность к глюкозе были более низкими, а концентрация апо B и величина отношения апо B/апо AI — более высокими, чем у лиц с содержанием Лп(а) < 50 мг/дл. При высоком уровне Лп(а) обнаружена тенденция к более частому выявлению атеросклеротических бляшек в просвете сонных артерий. **Заключение.** Полученные результаты указывают на взаимосвязь между увеличением уровня Лп(а) и начальными, без выраженного воспаления, процессами развития атеросклероза, не сопряженными с повышенной сосудистой жесткостью. Более высокое содержание Лп(а) в сыворотке крови положительно ассоциировано с концентрацией апо B и отрицательно — с уровнем апо AII. Зависимость между содержанием Лп(а) и глюкозы выявляется после нагрузки глюкозой и связана, по-видимому, с более благоприятным гликемическим контролем при повышении концентрации Лп(а).

Ключевые слова: липопротеин(а), аполипопротеин AII, скорость распространения пульсовой волны.

Александрович Ольга Владимировна — канд. биол. наук, биолог клинко-диагностической лаборатории, e-mail: oalexandrovitch@gnicpm.ru

Перова Наталия Владимировна — д-р мед. наук, проф., в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, e-mail: nperova@gnicpm.ru

Деев Александр Дмитриевич — канд. физ.-мат. наук, рук. отдела биостатистики, e-mail: adeev@gnicpm.ru

Гомыранова Наталья Вячеславовна — канд. биол. наук, зав. клинко-диагностической лабораторией, e-mail: ngomyranova@gnicpm.ru

Метельская Виктория Алексеевна — д-р биол. наук, проф., ученый секретарь, рук. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

Липопротеин(а) (Лп(а)) представляет собой липопротеиновую частицу, подобную апо В-содержащей частице липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в которой апо В ковалентно связан с аполипопротеином(а) (апо(а)). Особенностью апо(а) является его структурная гомология с фибринолитическим проэнзимом плазминогеном [1, 2]. Апо(а) представлен несколькими изоформами, которые различаются количеством копий плазминоген-подобного участка белковой цепи — крингла 4 типа 2 (kringle IV type 2, KIV-2). Именно количеством повторов KIV-2 в молекуле апо(а) объясняется широкая вариабельность молекулярной массы Лп(а) — от 300 до 800 кДа, а уровень в крови тем больше, чем выше скорость синтеза апо(а) в печени и чем меньше размер частиц его изоформ. Концентрация Лп(а) в крови практически не имеет возрастных и гендерных различий и мало подвержена изменениям в зависимости от внешних факторов.

В настоящее время считается признанным, что увеличение уровня Лп(а) в крови является маркером повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 3]. Результаты одномоментных и проспективных исследований указывают на отсутствие или слабую взаимосвязь между Лп(а) и классическими факторами кардиоваскулярного риска — содержанием в крови липидов, фибриногена, курением [1, 3, 4]. В то же время в четырех одномоментных исследованиях показана положительная ассоциация уровня Лп(а) в крови с артериальной жесткостью у лиц с артериальной гипертонией и/или сахарным диабетом 2 типа (СД2) [5].

Доказано, что нарушения липидного профиля (дислипидемии) являются одним из ведущих факторов, способствующих развитию атеросклеротического поражения сосудов [6]. Происходящие с возрастом структурные и физиологические изменения стенки сосудов, которые можно трактовать как их биологическое старение, приводят к увеличению жесткости артериальной стенки. И хотя биологическое старение сосудов пока не входит в состав основных классических общепризнанных факторов риска ССЗ, связанных с атеросклерозом, оно может быть использовано как прогностический маркер совместно со стандартными факторами кардиоваскулярного риска [7].

Цель исследования — выяснить, ассоциирован ли уровень Лп(а) в сыворотке крови у лиц без клинических проявлений атеросклероза с показателями липопротеинового профиля и инсулин-опосредованной утилизации глюкозы клетками, а также со скоростью распространения

пульсовой волны (СРПВ) как показателем состояния соединительнотканых компонентов артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование является открытым, одномоментным, выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, протокол № 06-01/13). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование включено 202 пациента обоего пола 25–75 лет, 68 мужчин и 134 женщины, прошедших амбулаторное диагностическое обследование в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, не имевших клинических проявлений атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, цереброваскулярные заболевания, включая инсульт, манифестацию периферического атеросклероза — перемежающуюся хромоту), без гипертонии 2-й и 3-й степени и не получавших регулярной терапии сердечно-сосудистыми препаратами. При включении в исследование измеряли рост и вес пациентов, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), оценивали статус курения, измеряли артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Жесткость сосудов определяли по СРПВ на приборе «SphygmoCor» («AtCorMedical», Австралия) с использованием метода аппланационной тонометрии [7]. При СРПВ >10 м/с артерии считали жесткими, при СРПВ ≤ 10 м/с — эластичными [8, 9]. Оценку толщины комплекса «интима-медиа» (ТКИМ) и наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в просвете сонных артерий проводили методом каротидной ультрасонографии [7].

Кровь забирали утром натощак из локтевой вены. В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы, общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) стандартными ферментативными методами на биохимическом анализаторе «SAPPHIRE 400» («Hirose Electronic System Co.», Япония) с использованием наборов реагентов компании «DiaSys Diagnostic Systems GmbH» (Германия). Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда, а ХС не-ЛПВП — по разности между содержанием в сыворотке общего ХС и ХС ЛПВП. Концентрацию в сыворотке крови липопротеина Лп(а), аполи-

попротеинов (апо) AI, AII и B, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) определяли иммунотурбидиметрически на том же анализаторе с использованием наборов реагентов компаний «DiaSys Diagnostic Systems GmbH» (Лп(а), апо AI, апо B, вчСРБ) и «Randox», Великобритания (апо AII). Уровень фибриногена измеряли в плазме крови методом Клаусса на коагулометрическом анализаторе ACL Elite (Instrumentation Laboratory), США). Концентрацию инсулина в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом на автоанализаторе «ARCHITECT i2000sr» («Abbott», США), используя реагенты фирмы «Abbott». Инсулин-резистентность оценивали методом расчета индекса HOMA-IR по данным измерения концентрации глюкозы и инсулина в сыворотке крови натощак [10]. Чувствительность к инсулину определяли по индексу $ISI_{0,120}$ (Insulin Sensitivity Index), рассчитанному с учетом массы тела и со-

держания глюкозы и инсулина до нагрузки и через 120 мин после нее в тесте на толерантность к глюкозе [11].

При выполнении статистической обработки результатов исследования вычисляли медиану (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили и представляли в виде Me (Q1–Q3). Корреляционный анализ проводили с использованием рангового критерия Спирмена (R). Сравнение групп выполняли методом дисперсионного анализа с учетом поправки на пол и возраст. Показатели, не имевшие нормального распределения, сравнивали после их log-трансформации. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены значения показателей липидного и углеводного обмена и факторов воспаления у обследованных лиц, а также ранго-

Таблица 1

Проанализированные показатели и их ранговый коэффициент корреляции Спирмена с уровнем Лп(а) в сыворотке крови обследованных лиц

Показатель	Me (Q1–Q3)	R	p
Возраст, лет	49 (39–58)	0,068	0,336
Пол, мужчин/женщин	67/135	–0,059	0,406
ИМТ, кг/м ²	26,3 (23,6–30,6)	0,028	0,694
СРПВ, м/с	10,2 (8,7–11,9)	–0,073	0,303
ТКИМ, см	0,71 (0,58–0,82)	–0,001	0,989
Содержание липидов и аполипопротеинов			
Лп(а), мг/дл	11,0 (4,3–41,0)	–	–
Общий ХС, ммоль/л	5,6 (4,9–6,4)	0,037	0,601
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8 (3,1–4,6)	0,071	0,314
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23 (0,99–1,47)	–0,085	0,232
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	4,4 (3,6–5,1)	0,058	0,415
ТГ, ммоль/л	1,0 (0,7–1,5)	0,069	0,327
Апо AI, мг/дл	174 (151–193)	–0,007	0,921
Апо AII, мг/дл	29 (26–33)	–0,286	<0,0001
Апо B, мг/дл	103 (84–122)	0,143	0,043
Апо В/апо AI	0,62 (0,47–0,76)	0,129	0,066
Углеводные показатели (тест толерантности к глюкозе)			
Содержание глюкозы, ммоль/л:			
натощак	5,3 (4,9–5,8)	0,013	0,860
через 2 ч после нагрузки	5,4 (4,5–6,6)	0,081	0,301
Содержание инсулина, мкЕд/мл:			
натощак	7,1 (5,3–10,3)	–0,057	0,475
через 2 ч после нагрузки	21,6 (12,3–36,5)	0,099	0,254
НОМА-IR	1,7 (1,2–2,7)	–0,022	0,788
Показатели воспаления			
Содержание фибриногена, г/л	3,3 (2,9–3,6)	0,119	0,095
Содержание вчСРБ, мг/л	2,2 (1,4–3,3)	0,016	0,821

вые коэффициенты корреляции величин проанализированных показателей с уровнем Лп(а) в сыворотке крови. Как видно из табл. 1, 50 % обследованных лиц имели избыточную массу тела ($\text{ИМТ} > 26,3 \text{ кг/м}^2$) и превышающие норму показатели общего ХС и ХС ЛПНП ($< 5,0$ и $< 3,0$ ммоль/л соответственно). Содержание ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы и инсулина натощак, а также фибриногена и вчСРБ у 75 % обследованных лиц не превышало нормальных значений (ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л для женщин; ТГ $< 1,7$ ммоль/л; глюкоза 3,9–6,4 ммоль/л; инсулин 2–25 мкЕд/мл; фибриноген 2–4 г/л; СРБ < 5 мг/л). Концентрация Лп(а) колебалась от 3 до 250 мг/дл, при этом у 25 % участников исследования она была больше 41 мг/дл. 20 % обследованных имели утолщение интимомедиального комплекса стенки сонных артерий ($\geq 0,9$ мм), 50 % – АСБ. По результатам проведенного стандартного теста на толерантность к глюкозе у 30 (18 %) человек впервые были выявлены отклонения от нормальных показателей углеводного обмена.

Как показали результаты рангового корреляционного анализа (см. табл. 1), уровень Лп(а) в крови не зависел от возраста и не был связан с показателями липидного профиля. В то же время сывороточный уровень Лп(а) отрицательно и на высоком уровне значимости коррелировал с содержанием апо АП. Взаимосвязь с уровнем апо В и концентрационным отношением апо В/апо АП была положительной и более слабой. Ни один из определяемых показателей углеводного профиля, а также содержание фибриногена и вчСРБ не имели значимой корреляции с уровнем Лп(а) в сыворотке.

В зависимости от уровня Лп(а), соответствующего верхнему квинтилю его распределения (50 мг/дл), всю когорту разделили на две группы, содержание Лп(а) 50 мг/дл и более считали высоким. Сравнение групп методом дисперсионного анализа с поправкой на пол и возраст не выявило значимых различий между группами по величине ИМТ, систолического и диастолического АД, показателям липидного профиля (содержанию общего ХС, ТГ, апо АП), углеводным показателям (содержанию глюкозы натощак, инсулина натощак и после нагрузки глюкозой, индексу НОМА-IR), а также показателям воспаления (концентрации вчСРБ и фибриногена) (табл. 2). В то же время у лиц с высоким уровнем Лп(а) показатель артериальной жесткости сосудов СРПВ, концентрация апо АП и выраженность постпрандиальной гликемии в сыворотке крови были ниже, а концентрация апо В и отношение апо В/апо АП – выше, чем у людей, уровень Лп(а) в сыворотке крови которых

был меньше 50 мг/дл. Кроме того, выявлены слабые, на уровне тенденции к достоверности, различия между группами по содержанию ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП. Группы статистически не различались по ТКМ, но АСБ обнаруживались несколько чаще (тенденция к достоверности) в группе лиц с более высоким сывороточным уровнем Лп(а).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным многочисленных исследований, повышенный уровень Лп(а) в крови является независимым фактором риска атеросклероза и тромбоза, способствующих развитию коронарной болезни сердца и других ССЗ [1, 2]. В различных популяциях частота повышенного содержания Лп(а) составляет 12–14 %, а у больных с атеросклеротическими ССЗ достигает 25–30 % [1, 2]. Двойственность патогенетического действия Лп(а) обусловлена его структурой: при высокой концентрации Лп(а) в крови подобная ЛПНП часть проявляет проатерогенные свойства, а молекула апо(а) конкурирует с плазминогеном за места связывания на фибрине, что приводит к снижению фибринолитической активности плазмы крови. Лп(а) способен избирательно накапливаться в стенках сосудов и активировать в них процессы воспаления [1, 2]. Уровень Лп(а) тесно коррелирует с концентрацией окисленных фосфолипидов в плазме крови [12]; в свою очередь, окисленные липиды активируют многие ключевые молекулы, вовлеченные в атеросклеротический процесс, включая факторы транскрипции – печеночный X-рецептор (LXR) α и рецептор активации пролиферации пероксисом (PPAR) γ . Окисленные фосфолипиды, связанные с Лп(а), способствуют продукции ЛПВП в клетках печени, осуществляя биологическую связь между Лп(а) и ЛПВП [12].

Результаты настоящей работы показали, что у обследованных лиц без клинического проявления ССЗ и артериальной гипертензии уровень Лп(а) в сыворотке крови положительно коррелирует с содержанием апо В и величиной концентрационного отношения апо В/апо АП, отрицательно – с концентрацией апо АП, второго по весовому количеству после апо АП белкового компонента ЛПВП (см. табл. 1). В группе лиц с высоким уровнем Лп(а) (≥ 50 мг/дл) жесткость артериальных сосудов, согласно измерениям СРПВ, была выражена в меньшей степени, чем у лиц с Лп(а) < 50 мг/дл (см. табл. 2). Кроме того, при высоком содержании Лп(а) обнаружена тенденция к более частой встречаемости АСБ в просвете сонных артерий при отсутствии межгрупповых статистических различий по ТКМ и

Таблица 2

Проанализированные показатели сыворотки крови в зависимости от уровня Лп(а), Ме (Q1–Q3)

Показатель	Лп(а) < 50 мг/дл, n = 162	Лп(а) ≥ 50 мг/дл, n = 40	p
Возраст, лет	48,5 (39,0–58,0)	49,0 (35,5–61,0)	0,892
Пол, мужчин/женщин	54/108	13/27	0,920
ИМТ, кг/м ²	26,5 (24,0–30,7)	25,2 (22,0–28,8)	0,281
Систолическое АД, мм рт. ст.	120 (110–130)	120 (106–128)	0,540
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76 (70–84)	72 (69–80)	0,116
СРПВ, м/с	10,5 (9,0–12,0)	9,5 (8,1–10,7)	0,0017
ТКИМ, см	0,71 (0,58–0,82)	0,70 (0,58–0,88)	0,986
Частота АСБ	0,88	1,25	0,077
Содержание липидов и аполипопротеинов			
Лп(а), мг/дл	7,0 (3,3–17,0)	82,5 (74,0–104,0)	0,0000
Общий ХС, ммоль/л	5,5 (4,9–6,3)	5,7 (5,0–6,4)	0,154
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8 (3,1–4,5)	3,8 (3,3–4,7)	0,074
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0–1,5)	1,2 (0,9–1,5)	0,302
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	4,4 (3,5–5,1)	4,5 (3,9–5,3)	0,095
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,7–1,6)	1,0 (0,8–1,4)	0,754
Апо AI, мг/дл	174 (152–192)	176 (150–197)	0,779
Апо AII, мг/дл	30 (27–33)	27 (25–30)	0,004
Апо B, мг/дл	100 (83–120)	111 (87–134)	0,004
Апо B/апо AI	0,62 (0,47–0,74)	0,63 (0,53–0,87)	0,003
Углеводные показатели (тест толерантности к глюкозе)			
Содержание глюкозы, ммоль/л:			
натощак	5,3 (4,9–5,8)	5,3 (4,8–5,8)	0,188
через 2 ч после нагрузки	5,5 (4,5–6,6)	5,2 (4,4–6,3)	0,039
Содержание инсулина, мкЕд/мл:			
натощак	7,2 (5,5–10,8)	6,7 (4,6–9,1)	0,384
через 2 ч после нагрузки	21,3 (11,9–38,8)	22,4 (17,0–34,5)	0,288
НОМА-IR	1,8 (1,2–2,8)	1,4 (1,0–2,3)	0,280
Показатели воспаления			
Содержание фибриногена, г/л	3,3 (2,9–3,7)	3,3 (3,0–3,6)	0,861
Содержание вчСРБ, мг/л	2,1 (1,4–3,5)	2,3 (0,3–36,0)	0,574

содержанию показателей воспаления – вчСРБ и фибриногена.

АСБ и увеличение ТКИМ являются ранними морфологическими проявлениями одного и того же заболевания – атеросклероза, однако их значение как предикторов кардиальных и церебральных эпизодов различно. Увеличение ТКИМ чаще развивается при артериальной гипертензии и является предиктором инсульта, тогда как наличие АСБ ассоциируется в большей степени с гиперлипидемией и развитием инфаркта миокарда [13], одним из лучших независимых предикторов которого считается величина отношения апо В/апо AI [14]. Известно, что артериальная жесткость устойчиво повышается с возрастом и отражает степень истинного по-

вреждения стенки сосудов у отдельного пациента. Манифестация сосудистого старения является суммирующим результатом развивающихся во времени эффектов всех факторов кардиоваскулярного риска [15]. Артериальная жесткость связана главным образом с атерioskлерозом, генерализованным заболеванием меди сосуда, тогда как для атеросклероза характерно очаговое, неоднородное поражение сосудистой интимы. Полученные в настоящем исследовании результаты – более низкое значение СРПВ без изменения ТКИМ при высоком сывороточном уровне Лп(а) (см. табл. 2) – показывают, что у лиц без клинических проявлений атеросклероза в отсутствии артериальной гипертензии и СДТ2 увеличение концентрации Лп(а) не связано с измене-

ниями в меди артерий, приводящими к возрастанию сосудистой жесткости. В работах других авторов [5, 16] сообщалось о положительной ассоциации уровня Лп(а) и СРПВ у пациентов с артериальной гипертонией и/или СДТ2. Возможно, при этих заболеваниях существуют иные закономерности взаимосвязи жесткости артерий и содержания Лп(а) в крови. Полученные результаты — более высокий уровень в сыворотке крови апо В и отношения апо В/апо АІ, а также более высокая частота обнаружения АСБ в сонных артериях — скорее указывают на взаимосвязь увеличения концентрации Лп(а) с начальными, без выраженного воспаления, процессами развития атеросклероза, а не с артериосклерозом.

Как уже упоминалось выше, в настоящем исследовании обнаружена отрицательная высокодоверенная взаимосвязь между уровнем в крови Лп(а) и апо АІІ (см. табл. 1). В отличие от апо АІ, функция которого в метаболизме липопротеинов и антиатерогенные свойства считаются установленными, метаболическая роль апо АІІ окончательно не ясна. Выявленная в нашем исследовании отрицательная ассоциация между двумя показателями крови — Лп(а) и апо АІІ — с неустановленным механизмом действия в организме представляет особый интерес. Остановимся на этом более подробно.

ЛПВП представляют собой макромолекулярные комплексы белков и липидов. Их структура поддерживается двумя главными белками — апо АІ и апо АІІ. Помимо главных белков, протеом ЛПВП включает до 95 других, второстепенных белков, обеспечивающих специфические биологические функции [17, 18]. Кардиопротективное действие ЛПВП и апо АІ обусловлено их центральной ролью в процессе обратного транспорта ХС, который является единственным путем удаления ХС из периферических (внепеченочных) клеток, а также их антиоксидантным и противовоспалительным действием [6, 17, 19]. Гетерогенная природа ЛПВП хорошо документирована [17, 20]. Зрелые сферические ЛПВП образуют два главных подкласса частиц, различающихся по размеру, белковым и липидным компонентам и биологической функции — ЛПВП2 и ЛПВП3. Апо АІ обычно составляет 70–80 % весового белкового состава ЛПВП, апо АІІ — около 20 %. В зависимости от белкового состава ЛПВП подразделяются на частицы, содержащие апо АІ, но не апо АІІ — ЛП (АІ), и частицы, в состав которых входят оба апопротеина — ЛП (АІ/АІІ). Относительно высокая доля ЛП (АІ) присутствует в более крупных частицах ЛПВП2, тогда как ЛП (АІ/АІІ) преобладают в более мелких и богатых белком частицах ЛПВП3 [17, 19]. Согласно ре-

зультатам исследования Т. Kido et al. [19], количество частиц ЛП (АІ/АІІ) в плазме человека постоянно, и их диаметр на 20 % меньше диаметра ЛП (АІ). В соответствии с предложенной моделью ЛП (АІ/АІІ) имеют фиксированное молярное отношение апо АІ/апо АІІ, равное 2:1, независимо от общего количества ЛПВП и уровня апо АІ в крови.

Принимая во внимание предложенную Т. Kido et al. модель ЛП (АІ/АІІ), обнаруженная в настоящем исследовании более низкая сывороточная концентрация апо АІІ у лиц с высоким содержанием Лп(а) свидетельствует о более низком уровне ЛП (АІ/АІІ) в сыворотке крови у представителей этой группы и, по-видимому, об изменении баланса между субпопуляциями ЛПВП3 и ЛПВП2. В исследовании S.M. Gordon et al. [21] методом гель-фильтрации плазмы крови лиц без хронических заболеваний идентифицированы две специфические зоны популяций частиц ЛПВП разного размера, фосфолипидная фракция которых тесно коррелировала с показателем жесткости артерий СРПВ: отрицательно — в случае более крупных частиц и положительно — более мелких. Авторы предположили, что в зависимости от распределения субпопуляций частиц ЛПВП у конкретного индивида баланс между ними приводит к большей или меньшей атеропротекции сосудистой стенки, влияя на ее жесткость [21]. С этой точки зрения меньшая СРПВ у лиц с высоким содержанием Лп(а) (см. табл. 2) сопряжена с разным балансом между более крупными и более мелкими частицами ЛПВП в сравниваемых группах, что в свою очередь может влиять на функциональную способность частицы, связанную с ее размером и составом, в том числе и на липид-транспортную функцию ЛПВП [17, 20].

Система ЛПВП-опосредованного обратного транспорта ХС включает перенос свободного ХС из периферических клеток на частицы ЛПВП с последующей его эстерификацией под действием лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) и транспортом эфиров ХС в клетки печени. Одним из ключевых белков обратного транспорта ХС является интегрированный мембранный белок АТФ-связывающий кассетный транспортер АІ (ABCA1), обеспечивающий выход свободного ХС из клеток на обедненные липидами частицы ЛП (АІ) или свободный апо АІ, доминантный лиганд ABCA1-опосредованного выхода свободного ХС из клеток *in vivo* [6]. В результате этого процесса в плазме образуются nascentные дискоидальные частицы ЛПВП, которые под действием ЛХАТ и других плазменных факторов превращаются в сферические частицы — сначала в мелкие, более плотные ЛПВП3, затем в более

крупные ЛПВП2. Концентрация ABCA1 в печени является важной составляющей в биогенезе ЛПВП [6, 17].

В экспериментальных исследованиях показано, что и Лп(а), и апо АП влияют на процесс обратного транспорта ХС на стадии акцепции ХС, осуществляемой через ABCA1-транспортёр. По данным М. Sharma et al. [12], инкубация клеток гепатомы человека HepG2 с очищенным Лп(а) приводит к положительной регуляции экспрессии ABCA1, а также более высокому выходу свободного ХС на апо А1 с эффектом насыщения. Также обнаружено, что в условиях эксперимента сходным образом изменялись уровни экспрессии ядерных рецепторов — LXR α и PPAR γ , которые в клетках печени способствуют ABCA1-опосредованному эффлюксу ХС, стимулируя образование ЛПВП. Преинкубация клеток перед обработкой Лп(а) с антителами к скавенджер-рецептору SR-B1 или антителами к окисленным фосфолипидам приводила к значительному снижению экспрессии ABCA1 и ядерных рецепторов. По мнению авторов, Лп(а) положительно регулирует ABCA1 в клетках печени путем селективного поглощения через SR-B1 окисленных фосфолипидов, присутствующих в Лп(а), и активации PPAR γ и LXR α , приводящей к функциональному эффекту повышенного выхода свободного ХС на апо А1 [12].

N. Ramir et al. [22] показали, что в условиях *in vitro* не только апо А1, но и плазминоген человека являются модуляторами ABCA1-специфического оттока ХС из клеток почки сирийского хомячка (ВНК), содержащих индуцибельный человеческий ABCA1. Лп(а), изолированный из плазмы человека, блокировал способность плазминогена, но не апо А1, стимулировать отток ХС из клеток ВНК. По мнению авторов, прямое или опосредованное взаимодействие структурно гомологичных Лп(а) и плазминогена может быть ключевым регулятором эффлюкса ХС из макрофагов и образования в сосудистой стенке пенстых клеток — морфологической основы атеросклеротического поражения [22].

Согласно результатам экспериментальных исследований, опубликованных J.T. Melchior et al. [18], протеомы полученных из плазмы крови человека частиц ЛП (А1) и ЛП (А1/АП) различаются. Присутствие в частице апо АП влияло на белковый состав ЛПВП и их функцию, связанную с ABCA1-опосредованным оттоком ХС из клеток. Так, отток ХС из мышинных макрофагов (RAW 264.7) к частицам ЛПВП через ABCA1-транспортёр был более высоким для частиц ЛП (А1/АП), чем для ЛП (А1). Как показали эксперименты с реконструированными частицами ЛПВП, наблюдаемое различие не зависело

от состава ассоциированных с ЛПВП белков, но было связано с присутствием в частице апо АП. Высказано предположение, что апо АП вызывает конформационные изменения в С-терминальном домене молекулы апо А1, ответственном за взаимодействие с ABCA1 [18].

Взаимосвязь уровня апо АП с кардиоваскулярным риском окончательно не установлена. Результаты одномоментных и эпидемиологических исследований последних лет показали, что сниженный уровень апо АП (или ЛП (А1/АП)) в сыворотке крови сопряжен с более высоким риском развития ССЗ [17]. В проспективном когортном исследовании EPIC-NORFOLK [23] при оценке взаимосвязи между сывороточным содержанием апо А1 и апо АП и риском ССЗ обнаружено, что у лиц без клинических проявлений ССЗ на начало исследования более высокий уровень апо АП был ассоциирован с более низким риском развития ССЗ. Тесная отрицательная ассоциация между уменьшением содержания сывороточного апо АП и ишемической болезнью сердца, а также смертностью (сердечно-сосудистой и общей) в течение 8 лет наблюдения продемонстрирована в исследовании LURIC [24] на большой группе пациентов с проведением элективной коронарографии. Полученные в настоящем исследовании результаты показали, что у обследованных лиц более высокий сывороточный уровень Лп(а) как маркер повышенного риска ССЗ сопряжен с более низким уровнем апо АП, что хорошо согласуется с приведенными выше литературными данными.

Результаты экспериментов и исследований, включающих анализ уровня апо АП в крови человека, указывают на комплексную роль апо АП в регуляции метаболизма ЛПВП в качестве оператора взаимодействия последних с липидтранспортными белками и липазами в кровотоке, как модулятора метаболизма ТГ, свободных жирных кислот, ТГ-богатых липопротеинов, а также на взаимосвязь апо АП с метаболизмом глюкозы и инсулинрезистентностью [6, 17]. Так, у мужчин 30–40 лет с гиперлипидемией индекс инсулиночувствительности $ISI_{0,120}$ отрицательно и высоко достоверно коррелировал с сывороточным уровнем апо АП [25]. В настоящем исследовании корреляцию между величиной $ISI_{0,120}$ и концентрацией апо АП выявить не удалось, однако у лиц с высоким содержанием Лп(а) и более низким уровнем апо АП чувствительность к инсулину была несколько больше. В литературе описаны экспериментальные данные об инсулиноподобном и аддитивном инсулину стимулирующем действии апо АП на активность митохондриальной пируватдегидрогеназы в интактных клетках, модельной субклеточной системе и изолированных митохондриях адипоцитов крысы [26].

Связана ли патогенетическая активность Лп(а) с нарушением метаболизма глюкозы и развитием СД2, является предметом дискуссий [27–29]. Противоречивость литературных данных обусловлена трудностями коррекции большой вариации генотипа *LPA* при выявлении других, не связанных с вариабельностью *LPA* факторов, влияющих на уровень Лп(а) [29]. В одновременном перекрестном исследовании взаимосвязи между содержанием сывороточного Лп(а) и СД2, предиабетом, инсулинрезистентностью и гиперинсулинемией, выполненном для более чем 10000 лиц среднего и старшего возраста китайской популяции [27], установлено наличие тесной обратной корреляции между концентрацией сывороточного Лп(а) и распространенностью СД2, предиабета и инсулинрезистентности, независимо от традиционных метаболических факторов риска. Авторы предполагают, что механизм этой обратной взаимосвязи может быть результатом влияния на сывороточный уровень Лп(а) гормонов, вовлеченных в совместную регуляцию метаболизма глюкозы и липидов [27]. Тесная отрицательная ассоциация между сывороточным уровнем Лп(а) и множественными повторами KIV-2 в гене *LPA* продемонстрирована и для группы лиц с высоким кардиоваскулярным риском [28]. Было показано, что высокое число повторов *LPA* KIV-2, характерное для изоформ апо(а) больших размеров и низких концентраций Лп(а), ассоциировано с увеличенным риском развития СД2.

Для изучения ассоциации между уровнем Лп(а) в крови и статусом гликемического контроля в настоящем исследовании помимо измерения содержания в крови глюкозы и инсулина натощак был проведен стандартный тест на толерантность к глюкозе с определением ее постпрандиальной концентрации, а также инсулина. Методом рангового корреляционного анализа не выявлено взаимосвязи между концентрацией Лп(а) и углеводными показателями (см. табл. 1). При межгрупповом сравнении в зависимости от содержания Лп(а) более низкая постпрандиальная гликемия обнаружена у лиц с высоким уровнем Лп(а) ($p=0,0392$); сравнение концентрации инсулина и HOMA-IR не выявило различий (см. табл. 2). Индекс чувствительности к инсулину $ISI_{0,120}$ у лиц с высоким содержанием Лп(а) был несколько больше, чем при уровне Лп(а) менее 50 мг/дл (соответственно 104,6 и 102,4 %; $p=0,1064$). Уменьшение величины $ISI_{0,120}$ свидетельствует о снижении чувствительности периферических тканей к инсулину [10, 30]. Таким образом, высокий сывороточный уровень Лп(а) сопряжен с благоприятным гликемическим контролем, связанным, по-видимому, с более высокой периферической инсулиночувствительностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящей работе результаты изучения взаимосвязи между сывороточным уровнем Лп(а) и биохимическими показателями липидного и углеводного профиля, а также показателем сосудистой жесткости СРПВ у лиц без клинических проявлений атеросклероза свидетельствуют о наличии ассоциации повышенного содержания Лп(а) с начальными, без выраженного воспаления, процессами развития атеросклероза, не сопряженными с увеличением сосудистой жесткости. При этом более высокий уровень Лп(а) в сыворотке крови не сопряжен с более высокой концентрацией липидов, глюкозы и инсулина натощак, но положительно ассоциирован с уровнем апо В и отрицательно – с уровнем апо АП. Взаимосвязь между содержанием Лп(а) и глюкозы выявляется после нагрузки глюкозой и связана, по-видимому, с более благоприятным гликемическим контролем при повышенной концентрации Лп(а). Полученные результаты и данные литературы указывают на многофункциональную физиологическую роль Лп(а), в том числе в липидном и углеводном обмене. Можно полагать, что обнаруженные взаимосвязи между уровнем в сыворотке крови Лп(а) и показателями липидного и углеводного обмена являются причинными или отражают влияние других факторов, оставшихся за рамками исследования, но решение этого вопроса требует дальнейшего изучения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят сотрудников Отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России под руководством д-ра мед. наук, профессора О.Н. Ткачевой, проводивших отбор и клиническое обследование пациентов. Авторы благодарят старшего научного сотрудника О.Ю. Исайкину за проведение исследования скорости распространения пульсовой волны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K., Borén J., Andreotti F., Watts G.F., Ginsberg H., Amarencu P., Catapano A., Descamps O.S., Fisher E., Kovanen P.T., Kuivenhoven J.A., Lesnik P., Masana L., Reiner Z., Taskinen M.R., Tokgözoğlu L., Tybjaerg-Hansen A., European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31, N 23. P. 2844–2853.
2. Тмоян Н.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. Роль липопротеида(а) в развитии атеросклеротического поражения периферических и сонных артерий // Кардиология. 2018. Т. 58, № 6. С. 70–78.

3. Danesh J., Collins R., Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies // *Circulation*. 2000. Vol. 102, N 10. P. 1082–1085.
4. Афанасьева О.И., Уткина Е.А., Артемьева Н.В., Ежов М.В., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Повышенная концентрация липопротеида(а) и наличие мелких плотных подфракций атерогенных липопротеидов как независимые факторы риска развития ишемической болезни сердца // *Кардиология*. 2016. Т. 56, № 6. С. 5–11.
5. Sorokin A., Kotani K. Lipoprotein (a) and arterial stiffness parameters // *Puls (Basel)*. 2015. Vol. 3, N 2. P. 148–152.
6. Дислипидемия и атеросклероз / ред. Р.Г. Оганов. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009.
7. Кругликова А.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Плохова Е.В., Пыхтина В.С., Дулинская Е.Н., Исайкина О.Ю., Шарапкина Н.В., Озерова И.Н., Выгодин В.А., Гомыранова Н.В. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2014. Т. 13, № 3. С. 11–17.
8. Liao J., Farmer J. Arterial stiffness as a risk factor for coronary artery disease // *Curr. Atheroscler. Rep*. 2014. Vol. 16, N 2. P. 387.
9. Гомыранова Н.В., Метельская В.А., Ткачева О.Н., Озерова И.Н., Перова Н.В., Стражеско И.Д. Биохимические маркеры атерогенных нарушений в системе липопротеинов: связь с биологическим и хронологическим старением сосудов // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014. № 4. С. 14–19.
10. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27, N 6. P. 1487–1495.
11. Gutt M., Davis C.L., Spitzer S.B., Llabre M.M., Kumar M., Czarnecki E.M., Schneiderman N., Skyler J.S., Marks J.B. Validation of the insulin sensitivity index (ISI0,120): comparison with other measures // *Diab. Res. Clin. Pract.* 2000. Vol. 47, N 3. P. 177–184.
12. Sharma M., von Zychlinski-Kleffmann A., Porteous C.M., Jones G.T., Williams M.J., McCormick S.P. Lipoprotein (a) upregulates ABCA1 in liver cells via scavenger receptor-B1 through its oxidized phospholipids // *J. Lipid Res*. 2015. Vol. 56, N 7. P. 1318–1328.
13. Бутина Е.К., Бочкарева Е.В. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. Т. 12, № 5. С. 558–566.
14. Parish S., Peto R., Palmer A., Clarke R., Lewington S., Offer A., Whitlock G., Clark S., Youngman L., Sleight P., Collins R., International Studies of Infarct Survival Collaborators. The joint effects of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, LDL cholesterol, and HDL cholesterol on risk: 3510 cases of acute myocardial infarction and 9805 controls // *Eur. Heart J*. 2009. Vol. 30, N 17. P. 2137–2146.
15. Vlachopoulos C. Progress towards identifying biomarkers of vascular aging for total cardiovascular risk prediction // *J. Hypertens*. 2012. Vol. 30. P. S19–S26.
16. Wakabayashi I., Masuda H. Lipoprotein (a) as a determinant of arterial stiffness in elderly patients with type 2 diabetes mellitus // *Clin. Chim. Acta*. 2006. Vol. 373, N 1–2. P. 127–131.
17. Chan D.C., Ng T.W., Watts G.F. Apolipoprotein A-II: evaluating its significance in dyslipidaemia, insulin resistance, and atherosclerosis // *Ann. Med*. 2012. Vol. 44, N 4. P. 313–324.
18. Melchior J.T., Street S.E., Andraski A.B., Furtaido J.D., Sacks F.M., Shute R.L., Greve E.I., Swertfeger D.K., Li H., Shah A.S., Lu L.J., Davidson W.S. Apolipoprotein A-II alters the proteome of human lipoproteins and enhances cholesterol efflux from ABCA1 // *J. Lipid Res*. 2017. Vol. 58, N 7. P. 1374–1385.
19. Kido T., Kurata H., Kondo K., Itakura H., Okazaki M., Urata T., Yokoyama S. Bioinformatic analysis of plasma apolipoproteins A-I and A-II revealed unique features of A-I/A-II HDL particles in human plasma // *Sci. Rep*. 2016. Vol. 16, N 6. P. 31532.
20. Gao X., Yuan S., Jayaraman S., Gursky O. Differential stability of high-density lipoprotein subclasses: effects of particle size and protein composition // *J. Mol. Biol*. 2009. Vol. 387, N 3. P. 628–638.
21. Gordon S.M., Davidson W.S., Urbina E.M., Dolan L.M., Heink A., Zang H., Lu L.J., Shah A.S. The effects of type 2 diabetes on lipoprotein composition and arterial stiffness in male youth // *Diabetes*. 2013. Vol. 62, N 8. P. 2958–2967.
22. Pamir N., Hutchins P.M., Ronsein G.E., Wei H., Tang C., Das R., Vaisar T., Plow E., Schuster V., Reardon C.A., Weinberg R., Dichek D.A., Marcovina S., Getz G.S., Heinecke J.W., Koschinsky M.L. Plasminogen promotes cholesterol efflux by the ABCA1 pathway // *JCI Insight*. 2017. Vol. 2, N 15. ID e92176.
23. Birjmohun R.S., Dallinga-Thie G.M., Kuivenhoven J.A., Stroes E.S.G., Otvos J.D., Wareham N.J., Luben R., Kastelein J.J.P., Khaw K.T., Boekholdt S.M. Apolipoprotein A-II is inversely associated with risk of future coronary artery disease // *Circulation*. 2007. Vol. 116, N 18. P. 2029–2035.
24. Winkler K., Hoffmann M.M., Seelhorst U., Wellnitz B., Boehm B.O., Winkelmann B.R., März W., Scharnagl H. Apolipoprotein A-II is a negative risk indicator for cardiovascular and total mortality: findings from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study // *Clin. Chem*. 2008. Vol. 54, N 8. P. 1405–1406.
25. Александрович О.В., Озерова И.Н., Олферьев А.М., Сердюк А.П., Метельская В.А., Перова Н.В. Ассоциация уровня аполипопротеина А-II сыворотки крови с комбинированной гиперлипидемией и нарушенной толерантностью к глюкозе // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2006. Т. 141, № 6. С. 625–628.
26. Arakaki N., Ueno A., Oribe T., Takeda Y., Takao T., Shimonishi Y., Hara S. Insulin-stimulating protein from human plasma. Chemical characteristics and biological activity // *Eur. J. Biochem*. 1986. Vol. 161, N 2. P. 491–504.
27. Ding L., Song A., Dai M., Xu M., Sun W., Xu B., Sun J., Wang T., Xu Y., Lu J., Wang W., Bi Y., Ning G. Serum lipoprotein (a) concentrations are inversely associated with T2D, prediabetes, and insu-

- lin resistance in a middle-aged and elderly Chinese population // J. Lipid Res. 2015. Vol. 56, N 4. P. 920–926.
28. **Mu-Han-Ha-Li D.L., Zhai T.Y., Ling Y., Gao X.** LPA kringle IV type 2 is associated with type 2 diabetes in a Chinese population with very high cardiovascular risk // J. Lipid Res. 2018. Vol. 59, N 5. P. 884–891.
29. **Rainwater D.L., Haffner S.T.** Insulin and 2-hour glucose levels are inversely related to Lp(a) concentrations controlled for LPA genotype // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1998. Vol. 18, N 8. P. 1335–1341.
30. **Qureshi K., Clements R.H., Saeed F., Abrams G.A.** Comparative evaluation of whole body and hepatic insulin resistance using indices from oral glucose tolerance test in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease // J. Obes. 2010. ID 741521.

SERUM LIPOPROTEIN(a) LEVEL IN SUBJECTS FREE OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF ATHEROSCLEROSIS-RELATED DISEASES: THE RELATIONSHIP WITH LIPID AND GLUCOSE METABOLISM PARAMETERS AND ARTERIAL STIFFNESS

O.V. Alexandrovich, N.V. Perova, A.D. Deev, N.V. Gomyranova, V.A. Metelskaya

*National Research Centre for Preventive Medicine of Minzdrav of Russia
101990, Moscow, Petroverigskiy ln., 10, bldg. 3*

Aim of the study – in subjects without any signs of atherosclerosis to study the associations between blood serum level of lipoprotein(a) (Lp(a)) from one hand, and lipoprotein profile, insulin-mediated glucose utilization parameters and pulse wave velocity (PWV), from the other. **Material and methods.** Totally 202 subjects (68 men, 134 women) aged 25–75 years without clinical manifestations of atherosclerosis-related diseases but with cardiovascular disease risk factors were included into the study. Blood lipid and carbohydrate parameters were measured by standard methods, serum concentration of Lp(a), apolipoproteins (apo) AI, AII, and B – immunoturbidimetrically. PWV was used as a measure of arterial stiffness. **Results.** Serum level of Lp(a) positively correlated with apo B concentration ($R=0,143$; $p=0,043$) and negatively with apo AII content ($R=-0,286$; $p<0,0001$). No associations between Lp(a) level and glucose metabolism parameters were found. At the same time, the comparison in groups differed by Lp(a) level according to the highest quintile of its distribution, showed that in subjects with elevated Lp(a) (≥ 50 mg/dl), PWV, apo AII concentration, and post-prandial glycemia were lower, while apo B concentration and apo B/apo AI ratio were higher, than in those with Lp(a) < 50 mg/dl. Subjects with high Lp(a) level have upward trend to increased frequency of atherosclerotic plaques presence in carotid arteries. **Conclusions.** The relationship between elevated Lp(a) level with the initial stages of atherosclerosis was found; however, this association wasn't coupled with increased arterial stiffness. Higher Lp(a) level positively correlated with apo B concentration and negatively with apo AII content. The relationship between Lp(a) and glucose level was observed only after glucose load in glucose tolerance test and might be explained by more favorable glycemic control in subjects with increased Lp(a) level.

Keywords: lipoprotein(a), apolipoprotein AII, pulse wave velocity.

*Статья поступила 21 декабря 2018 г.,
принята в печать 16 марта 2019 г.*

СВЯЗЬ ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ А2 (ЛП-ФЛА2) И ПРОПРОТЕИНОВОЙ КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН-КЕКСИНОВОГО ТИПА 9 (PCSK9) ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

**К.С. Бенимецкая^{1,2}, В.С. Шрамко¹, Е.М. Стахнёва¹, К.В. Макаренкова¹, Л.В. Щербакова¹,
Ю.И. Рагино¹, М.И. Воевода¹**

¹*НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

²*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2*

Цель исследования — изучение уровней и характера взаимосвязи между собой и с другими липидными параметрами содержания липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2) и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) в России. **Материал и методы.** В исследовании приняло участие 47 пациентов (11 мужчин), наблюдавшихся в Научно-клиническом центре липидологии НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, с диагнозом «возможная» или «определенная» СГХС по критериям The Simon Broome Register Group и «вероятная» или «определенная» СГХС по критериям Dutch Lipid Clinic Network. Средний возраст составил $49,13 \pm 12,67$ года (арифметическое среднее $\pm$ стандартное отклонение), 50,00 [40,00; 59,00] года (медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]). Методами иммуноферментного анализа в крови определяли уровень белка PCSK9 и Лп-ФЛА2, используя тест-системы «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Immunoassay» («R&D Systems», США) и «ELISA Kit for Phospholipase A2 Group VII (LpPLA2)» («Cloud-Clone Corp.», США) соответственно. **Результаты.** Содержание Лп-ФЛА2 составило 73,69 [64,99; 106,53] нг/мл, PCSK9 — 352,16 [272,94; 416,79] нг/мл. Между показателями выявлена средняя положительная корреляция на уровне тенденции ($r = 0,614$; $p = 0,059$), пограничное значение показателя статистической значимости объясняется небольшим числом обследуемых. У мужчин показана сильная положительная корреляция Лп-ФЛА2 с возрастом ($r = 0,746$; $p = 0,008$), частичная — с содержанием триглицеридов (ТГ) ($r = 0,793$; $p = 0,019$). В общей группе обнаружена сильная положительная корреляция уровня PCSK9 с соотношением концентрации аполипопротеина В (апо В) к концентрации апо А ($r = 0,702$; $p = 0,007$), слабая положительная — с содержанием ТГ ($r = 0,330$; $p = 0,033$). У мужчин показана средняя положительная корреляция PCSK9 с возрастом ($r = 0,660$; $p = 0,038$), сильная отрицательная — с концентрацией общего холестерина ($r = -0,815$; $p = 0,004$), холестерина липопротеинов

Бенимецкая Ксения Сергеевна — м.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ассистент кафедры внутренних болезней, Новосибирский национальный исследовательский университет, e-mail: benimetskaya@gmail.com

Шрамко Виктория Сергеевна — м.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: nosova@211.ru

Стахнёва Екатерина Михайловна — канд. биол. наук, с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: niitpm.office@gmail.com

Макаренкова Ксения Владимировна — канд. мед. наук, н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: xenia_mak@rambler.ru

Щербакова Лилия Валерьевна — с.н.с. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: 9584792@mail.ru

Рагино Юлия Игоревна — д-р мед. наук, проф. РАН, чл.-корр. РАН, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, зам. директора по научной работе, e-mail: ragino@mail.ru

Воевода Михаил Иванович — д-р мед. наук, проф., академик РАН, руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, e-mail: niitpm.office@gmail.com

© Бенимецкая К.С., Шрамко В.С., Стахнёва Е.М., Макаренкова К.В., Щербакова Л.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И., 2019

низкой плотности ($r = -0,828$; $p = 0,006$) и холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности ($r = -0,851$; $p = 0,002$). У женщин с уровнем ТГ $< 1,7$ ммоль/л концентрация белка PCSK9 в крови оказалась ниже, чем у женщин с ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (328,45 [231,02; 387,82] и 397,12 [348,45; 531,62] нг/мл соответственно ($p = 0,013$)). **Заключение.** Выявленная корреляция перспективного маркера сердечно-сосудистых заболеваний PCSK9 с признанным маркером Лп-ФЛА2 подтверждает значимость белка PCSK9 в липидном метаболизме и сердечно-сосудистом гомеостазе и является основанием для дальнейших его исследований в качестве биологического маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, Лп-ФЛА2, пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, PCSK9, семейная гиперхолестеринемия.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и лечении, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в мире. В настоящее время актуальным является поиск новых биологических маркеров для предсказания ССЗ и их осложнений [1].

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2) относится к семейству фосфолипаз А2, продуцируется главным образом макрофагами внутри атеросклеротической бляшки. Большая часть Лп-ФЛА2, находящейся в кровотоке, связана с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). Фермент играет ключевую роль в развитии атеросклероза благодаря провоспалительному и прооксидантному эффекту. Лп-ФЛА2 гидролизует фосфолипиды с образованием окисленных ЛПНП, лизофосфатидилхолина и окисленных свободных жирных кислот, которые способны активировать и поддерживать атеросклеротический процесс. Лп-ФЛА2 принимает участие в эндотелиальной дисфункции, воспалении и дестабилизации атеросклеротической бляшки [2]. В крупных исследованиях увеличение ее содержания было связано с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, сердечно-сосудистой смертности [3]. В настоящее время Лп-ФЛА2 считается маркером повышенного риска ССЗ и нестабильности атеросклеротических бляшек.

Рекомендации по ведению пациентов с дислипидемией и профилактике ССЗ Американской ассоциации эндокринологов и Американского колледжа эндокринологии предписывают измерение концентрации Лп-ФЛА2 при необходимости уточнения сердечно-сосудистого риска, особенно в ситуациях фонового повышения высокочувствительного С-реактивного белка [4]. В то же время в мировой литературе практически отсутствуют данные об этом показателе в популяции пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), которая представляет собой

аутосомно-доминантное генетическое заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма липопротеинов, значительным повышением уровня ХС ЛПНП в крови и преждевременным развитием атеросклероза. Распространенность гетерозиготной формы составляет 1:200 [5]. Риск ССЗ при гетерозиготной СГХС повышается в 8–17 раз по сравнению с лицами без СГХС [6]. СГХС вызывается мутациями в четырех генах (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *ARH*) [7].

Один из генов, мутации которого приводят к СГХС, кодирует белок, являющийся важнейшим компонентом липидного гомеостаза. Протеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexintype 9, PCSK9) участвует в деградации рецепторов к ЛПНП, благодаря чему влияет на захват частиц ЛПНП из кровотока и их концентрацию в крови [8]. PCSK9 имеет широкий спектр физиологических функций: кроме метаболизма липидов этот белок принимает участие в гомеостазе инсулина, регуляции воспаления, артериального давления, канцерогенезе, связан с уровнем глюкозы в крови натощак, инсулин-резистентностью, гликированным гемоглобином и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [9]. Для белка PCSK9 характерна популяционная специфичность, в российской популяции его уровень и характер взаимоотношений с липидными и метаболическими параметрами исследованы недостаточно широко, особенно при СГХС.

Цель исследования состояла в изучении содержания Лп-ФЛА2 и PCSK9 и характера взаимосвязи этих показателей между собой и с другими липидными параметрами у пациентов с СГХС в России.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняло участие 47 пациентов (11 мужчин), наблюдающихся в Научно-клиническом центре липидологии НИИ терапии и профилактической медицины — филиала

ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Все пациенты имели диагноз «возможная» или «определенная» СГХС по критериям The Simon Broome Register Group и «вероятная» или «определенная» СГХС по критериям Dutch Lipid Clinic Network Criteria. Возраст обследованных $49,13 \pm 12,67$ года (среднее $\pm$ стандартное отклонение); 50,00 (40,00;59,00) года (медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]). Минимальный возраст составил 18 лет, максимальный – 74 года.

Пробы крови для биохимических исследований забирали однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Концентрацию липидов (общий ХС (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС ЛПНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)) и глюкозы в крови определяли энзиматическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab300i (Финляндия) с использованием реактивов производства «Termo Fisher Scientific Oy» (Финляндия). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л), концентрацию ХС, не связанного с ЛПВП (ХС не-ЛПВП), – как разницу между уровнем ОХС и ХС ЛПВП. Методами иммуноферментного анализа на фотометре Multiskan FC («Termo Fisher Scientific Oy») в крови определяли уровень PCSK9 и Лп-ФЛА2, используя тест-системы «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Immunoassay» («R&D Systems», США) и «ELISA Kit for Phospholipase A2 Group VII (LpPLA2)» («Cloud-Clone Corp.», США) соответственно, а также содержание высокочувствительного С-реактивного белка, липопротеина(а), апопротеина А1 (апо А1), апо В, используя тест-системы производства «BCM Diagnostics» (Москва).

Проверку на нормальность распределения проводили методом Колмогорова – Смирнова.

Количественные признаки представлены как $M \pm SD$, где M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, и как медиана (Me), нижний ($Q1$) и верхний ($Q3$) квартили ($Me [Q1; Q3]$) в силу того, что распределение большинства изучаемых показателей отличалось от нормального. Признаки в группах сравнивали с помощью непараметрического метода Манна – Уитни. Связь между различными признаками определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Многомерный анализ проводили с помощью множественной линейной регрессии: в качестве зависимой переменной использовали Лп-ФЛА2, PCSK9, в качестве независимых в модель включали возраст, пол, содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели липидного профиля группы обследуемых лиц представлены в табл. 1. Гиполипидемическую терапию принимали 55 % пациентов. Уровни Лп-ФЛА2 и PCSK9 представлены в табл. 2. Между ними выявлена средняя корреляционная связь на уровне тенденции ($r = 0,614$; $p = 0,059$); пограничное значение показателя статистической значимости может объясняться небольшим числом обследуемых, и при увеличении выборки с большей вероятностью следует ожидать достижения статистически значимого уровня.

По данным корреляционного анализа в общей выборке и у женщин статистически значимых взаимосвязей между содержанием Лп-ФЛА2 с изучаемых липидов не обнаружено, в то время как у мужчин показана высокая положительная корреляционная связь уровня Лп-ФЛА2 с возрастом ($r = 0,746$; $p = 0,008$), частичная (после исключения возраста) – с кон-

Таблица 1

Показатели липидного профиля у обследованных лиц

Показатель	$M \pm SD$	$Me [Q1; Q3]$
Содержание ОХС, ммоль/л	$7,91 \pm 2,46$	7,94 [6,34; 8,82]
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	$5,74 \pm 2,38$	5,48 [3,94; 6,82]
Содержание ТГ, ммоль/л	$1,64 \pm 0,83$	1,46 [1,04; 2,16]
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,41 \pm 0,35$	1,40 [1,09; 1,76]
Содержание ХС не-ЛПВП, ммоль/л	$6,54 \pm 2,42$	6,31 [5,35; 7,82]
Содержание апо А1, мг/дл *	$151,81 \pm 27,58$	145 [128,22; 173,40]
Содержание апо В, мг/дл *	$144,12 \pm 27,27$	147,20 [129,20; 163,10]
апо В / апо А1 *	$0,97 \pm 0,24$	0,95 [0,81; 1,11]

* Показатель определялся у 13 пациентов.

Таблица 2

Содержание Лп-ФЛА2 и PCSK9 у обследованных лиц, нг/мл

Группа обследованных	Лп-ФЛА2		PCSK9	
	M ± SD	Me [Q1; Q3]	M ± SD	Me [Q1; Q3]
Общая группа	98,51 ± 65,46	73,69 [64,99; 106,53]	362,78 ± 108,75	352,16 [272,94; 416,79]
Мужчины	154,2 ± 109,96	92,33 [66,94; 225,39]	369,75 ± 87,00	374,81 [301,46; 439,94]
Женщины	81,49 ± 30,08	73,33 [63,43; 93,00]	360,59 ± 115,69	350,39 [253,82; 413,13]
<i>p</i>	0,111		0,626	

Примечание: *p* – статистическая значимость различий между мужчинами и женщинами.

Таблица 3

Содержание Лп-ФЛА2 в парах независимых выборок, отличающихся по уровню ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ

Фактор риска (содержание липида, ммоль/л)		n	Содержание Лп-ФЛА2, нг/мл		p
			M ± SD	Me [Q1; Q3]	
Мужчины					
ОХС	<5	2	232,70 ± 232,42	232,70 [68,36; 397,05]	0,480
	≥5	9	136,76 ± 80,48	92,33 [65,96; 209,52]	
ХС ЛПНП	<3	2	232,70 ± 232,42	232,70 [68,36; 397,05]	0,602
	≥3	8	145,49 ± 81,36	140,85 [66,18; 217,45]	
ХС ЛПВП	>1,03	9	173,28 ± 113,40	189,37 [66,67; 244,75]	0,346
	≤1,03	2	68,34 ± 2,00	68,36 [66,94; 69,78]	
ТГ	<1,7	5	128,89 ±75,31	92,33 [66,31; 209,52]	0,715
	≥1,7	6	175,37 ± 135,87	129,58 [66,45; 297,35]	
Женщины					
ОХС	<5	4	76,45 ± 27,79	68,44 [55,39; 105,51]	0,776
	≥5	34	82,12 ± 30,71	74,22 [64,36; 93,00]	
ХС ЛПНП	<3	2	68,45 ± 7,41	68,45 [63,21; 73,69]	0,534
	≥3	34	82,26 ± 30,78	74,22 [63,34; 94,19]	
ХС ЛПВП	>1,3	26	82,36 ± 32,22	74,22 [62,68; 92,55]	0,860
	≤1,3	10	79,23 ± 25,04	71,73 [62,07; 108,66]	
ТГ	<1,7	23	79,25 ± 20,06	75,46 [64,10; 92,33]	0,598
	≥1,7	13	85,45 ± 43,30	69,07 [55,93; 110,80]	

Примечание: Здесь и в табл. 4 *n* – количество человек в подгруппе.

центрацией ТГ ($r = 0,793$; $p = 0,019$). В общей группе выявлена высокая достоверная положительная корреляционная связь концентрации PCSK9 с отношением апо В / апо А ($r = 0,702$; $p = 0,007$), слабая – с содержанием ТГ ($r = 0,330$; $p = 0,033$). При проведении корреляционного анализа среди мужчин показана статистически значимая средняя положительная корреляция уровня PCSK9 с возрастом ($r = 0,660$; $p = 0,038$), сильная отрицательная – с ОХС ($r = -0,815$; $p = 0,004$), с ХС ЛПНП ($r = -0,828$; $p = 0,006$) и с ХС не-ЛПВП ($r = -0,851$; $p = 0,002$). У женщин была обнаружена сильная положительная корреляционная зависимость между концен-

трацией PCSK9 и отношением апо В / апо А ($r = 0,702$; $p = 0,007$), а также уровнем ТГ ($r = 0,530$; $p = 0,002$).

Сравнение содержания Лп-ФЛА2 и PCSK9 в группах мужчин и женщин, отличающихся по уровням ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ (табл. 3, 4), позволило установить, что у женщин с концентрацией ТГ < 1,7 ммоль/л содержание PCSK9 в крови ниже, чем у женщин с ТГ ≥ 1,7 ммоль/л, в остальных случаях различий не обнаружено.

Несмотря на небольшой объем выборки, но учитывая, что подобные данные представляют высокий интерес, в качестве предварительного

Содержание PCSK9 в парах независимых выборок, отличающихся по уровню ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ

Фактор риска (содержание липида, ммоль/л)		n	Содержание PCSK9, нг/мл		p
			M ± SD	Me [Q1; Q3]	
Мужчины					
ОХС	<5	2	450,56 ± 54,56	450,56 [411,98; 489,15]	0,116
	≥5	8	349,55 ± 84,54	352,16 [299,86; 413,04]	
ХС ЛПНП	<3	2	450,56 ± 54,56	450,56 [411,98; 489,15]	0,142
	≥3	7	356,76 ± 88,62	374,82 [302,25; 425,79]	
ХС ЛПВП	>1,03	9	377,60±89,30	374,82 [315,88; 454,10]	0,346
	≤1,03	1	299,07	299,07 [299,07; 299,07]	
ТГ	<1,7	5	399,45 ± 66,69	411,98 [338,53; 454,10]	0,295
	≥1,7	5	340,06 ±103,36	329,51 [253,41; 431,98]	
Женщины					
ОХС	<5	4	348,89 ± 149,80	309,16 [231,02; 506,49]	0,776
	≥5	28	362,27 ± 113,36	350,39 [265,27; 413,13]	
ХС ЛПНП	<3	2	301,55 ±105,12	301,55 [227,21; 375,88]	0,533
	≥3	30	364,53 ± 116,91	350,39 [258,90; 416,79]	
ХС ЛПВП	>1,3	22	351,73 ± 106,60	347,91 [269,78; 393,84]	0,416
	≤1,3	10	380,09 ± 137,73	378,53 [249,07; 494,81]	
ТГ	<1,7	20	320,20 ± 92,87	328,45 [231,02; 387,82]	0,013
	≥1,7	12	427,91 ± 122,10	397,12 [348,45; 531,62]	

исследования проводился множественный регрессионный анализ. При множественном линейном регрессионном анализе, где содержание Лп-ФЛА2 выполняло роль зависимой переменной, а независимыми предикторами выступали возраст, пол, категориальные переменные по концентрации ОХС (<5 ммоль/л или ≥5 ммоль/л), ХС ЛПВП (>1,03 ммоль/л или ≤1,03 ммоль/л), ТГ (<1,7 ммоль/л или ≥1,7 ммоль/л), выявлена статистически достоверная связь между уровнем Лп-ФЛА2 и ХС ЛПВП ($B = -45,65$; $SE(b) = 21,54$; $p = 0,029$) и с полом ($B = -71,85$; $SE(b) = 22,30$; $p = 0,002$). Таким образом, женский пол и ХС ЛПВП ≤ 1,03 ммоль/л ассоциируются с низким Лп-ФЛА2. Аналогичный множественный линейный регрессионный анализ отдельно у мужчин и женщин показал, что только у мужчин наблюдается статистически достоверная связь концентрации Лп-ФЛА2 с уровнем ТГ ($B = 103,96$; $SE(b) = 38,55$; $p = 0,036$) и с возрастом ($B = 16,29$; $SE(b) = 4,04$; $p = 0,007$). Следовательно, гипертриглицеридемия и увеличение возраста ассоциируются с высоким содержанием Лп-ФЛА2 у мужчин.

При проведении множественного линейного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной взято содержание PCSK9, а в качестве независимых предикторов выступали возраст, пол, категориальные переменные по кон-

центрации ОХС (<5 ммоль/л или ≥ 5 ммоль/л), ХС ЛПВП (>1,03 ммоль/л или ≤ 1,03 ммоль/л), ТГ (<1,7 ммоль/л или ≥ 1,7 ммоль/л), выявлена тенденция зависимости между уровнем PCSK9 и ТГ ($B = 75,84$; $SE(b) = 38,91$; $p = 0,059$). Эта ассоциация статистически достоверно проявляется у женщин: $B = 123,26$; $SE(b) = 47,40$; $p = 0,015$. Таким образом, гипертриглицеридемия ассоциируется с высоким содержанием PCSK9.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установленное нами содержание Лп-ФЛА2 в общей группе (см. табл. 2) меньше, чем в популяционном исследовании Dallas Heart Study ($191,0 \pm 60,0$ нг/мл) [10]. Более низкий уровень, выявленный в нашем исследовании, возможно, связан с тем, что большинство обследованных лиц принимали статины, которые, как известно, способны снижать концентрацию Лп-ФЛА2 на 30 % [11]. Закономерность более высокого уровня показателя у мужчин, чем у женщин, выявленная в Dallas Heart Study, поддерживается нашим исследованием. Кроме того, в Dallas Heart Study установлено различие в содержании Лп-ФЛА2 у представителей разных рас, которое констатировалось и в других исследованиях (в порядке снижения концентрации: европеоиды, латиноамериканцы, азиаты, афро-американцы)

[10]. Вероятно, расовые особенности в некоторой мере могут объяснить уровень Лп-ФЛА2 в нашем исследовании. Измеренная Д.Н. Нозадзе и коллегами в российской популяции концентрация Лп-ФЛА2 составила 218,3 [190,5247,0] и 220,4 [200,7; 259,0] нм/мл у лиц с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском соответственно, что также превышает полученные нами значения [12].

Хотя активность и концентрация показателя в крови являются разными величинами, интересный факт показан в исследовании А. Matti-на и коллег: у пациентов с «определенной» СГХС активность Лп-ФЛА2 выше, чем у пациентов с гиперхолестеринемией, не отвечающей критериям «определенной» СГХС (ХС ЛПНП > 4,14 ммоль/л или прием статинов) ($206,5 \pm 54,5$ и $180,8 \pm 48,4$ нмоль/мин/мл соответственно, $p < 0,0001$). Активность фермента в этом исследовании положительно коррелировала с содержанием ОХС, ХС ЛПНП и апо В, негативно — с концентрацией ХС ЛПВП и апо А1 [13]. В Dallas Heart Study активность Лп-ФЛА2 имела позитивную ассоциацию с уровнем ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и негативную — с содержанием ХС ЛПВП [10]. В нашем исследовании выявлена лишь частичная, но сильная корреляция между концентрацией Лп-ФЛА2 и ТГ, а также возрастом у мужчин, что подтверждено данными предварительного множественного регрессионного анализа. Также не обнаружено различий в уровне Лп-ФЛА2 в подгруппах, отличающихся по содержанию ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ как отдельно у мужчин и женщин, так и в объединенных по полу подгруппах, хотя предварительный множественный регрессионный анализ показал, что женский пол и более низкий уровень ХС ЛПВП ассоциируются с более низкой концентрацией Лп-ФЛА2, что соответствует данным мировых исследований.

Известно, что уровень PCSK9 широко варьирует в силу популяционной специфичности. В России существует три исследования, изучавших уровень PCSK9 в группе пациентов, подобной описанной нами. В работе А.Н. Мешкова и коллег содержание PCSK9 у пациентов с СГХС составило 258,77 [221,67; 299,17] нг/мл [14]. В российской научно-исследовательской программе по диагностике и лечению больных СГХС у лиц с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л установлена концентрация PCSK9 382 ± 148 нг/мл; 359 [289; 448] [15]. В исследовании А.Б. Поповой и коллег уровень PCSK9 у пациентов с определенным диагнозом СГХС (по голландским и британским критериям) составил 428,8 и 426,0 нг/мл соответственно [16]. Полученные нами данные очень близки к пред-

ставленным выше (см. табл. 2). В популяционном исследовании Ю.И. Рагино и коллег в подгруппе лиц с ОХС > 5 ммоль/л содержание PCSK9 составило 157,3 нг/мл [17], что меньше, чем в настоящем исследовании с участием пациентов с СГХС.

Уровень PCSK9 в нашем исследовании в общей группе и у женщин коррелировал с отношением апо В / апо А и концентрацией ТГ, а также с содержанием ОХС, ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП и возрастом у мужчин. Также обнаружено, что у женщин с уровнем ТГ < 1,7 ммоль/л концентрация белка PCSK9 в крови оказалась ниже, чем у женщин с ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, что косвенно подтверждается данными множественного регрессионного анализа. Выявленная корреляционная связь уровня PCSK9 и ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС не-ЛПВП согласуется с данными многих исследований [18–22]. Упоминания о корреляции соотношения апо В / апо А с концентрацией PCSK9, показанной нами, в литературе не встречается, однако это не противоречит общей концепции роли PCSK9 в метаболизме липидов.

В нашем исследовании установлена корреляция между содержанием Лп-ФЛА2 и PCSK9. В мировой литературе практически не встречаются данные о взаимосвязи этих показателей, за исключением двух небольших исследований. В работе К. Tecson и коллег у 26 пациентов из регистра профилактической кардиологической помощи выявлена слабая обратная корреляция между концентрацией PCSK9 и Лп-ФЛА2 [23], что не соответствует нашим данным. Вероятно, имеет значение крайне небольшая группа обследованных лиц. Во втором исследовании [24] показано, что и PCSK9, и Лп-ФЛА2 ассоциированы с гемодинамическим износом биологического протеза аортального клапана и рассматриваются в качестве элементов дисметаболического профиля, что не противоречит полученным нами данным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые продемонстрированы уровни Лп-ФЛА2 и PCSK9 и характер их взаимодействия между собой и с липидными параметрами в группе пациентов с «возможной» и «определенной» СГХС по критериям The Simon Broome Register Group, «вероятной» и «определенной» СГХС по критериям Dutch Lipid Clinic Network. Выявленная корреляция перспективного маркера сердечно-сосудистых заболеваний PCSK9 с признанным маркером Лп-ФЛА2 подтверждает значимость белка PCSK9 в липидном метаболизме и сердечно-со-

судистом гомеостазе и является основанием для дальнейших его исследований в качестве биологического маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Naghavi M., Wang H., Lozano R. et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015. Vol. 385. P. 117–171.
2. Bonnefont-Rousselot D. Lp-PLA2, a biomarker of vascular inflammation and vulnerability of atherosclerosis plaques // *Ann. Pharm. Fr.* 2016. Vol. 74. P. 190–197.
3. Thompson A., Gao P., Orfei L., Watson S., di Angelantonio E., Kaptoge S., Ballantyne C., Cannon C.P., Criqui M., Cushman M., Hofman A., Packard C., Thompson S.G., Collins R., Danesh J. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies // *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 1536–1544.
4. Jellinger P.S., Handelsman Y., Rosenblit P.D., Bloomgarden Z.T., Fonseca V.A., Garber A.J., Grunberger G., Guerin C.K., Bell D.S.H., Mechanick J.I., Pessah-Pollack R., Wyne K., Smith D., Brinton E.A., Fazio S., Davidson M., Zangeneh F., Bush M.A. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease—executive summary // *Endocr. Pract.* 2017. Vol. 23, N 4. P. 479–497.
5. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defesche J.C., Wiegman A., Santos R.D., Watts G.F., Parhofer K.G., Hovingh G.K., Kovanen P.T., Boileau C., Aversa M., Boren J., Bruckert E., Catapano A.L., Kuivenhoven J.A., Pajukanta P., Ray K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskiran M.R., Tybjaerg-Hansen A. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 3478a–3490a.
6. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia // *BMJ*. 1991. Vol. 303, N 6807. P. 893–896.
7. Humphries S.E., Whittall R.A., Hubbard C.S., Maplebeck S., Cooper J.A., Soutar A.K., Naoumova R., Thompson G.R., Seed M., Durrington P.N., Miller J.P., Betteridge D.J., Neil H.A. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk // *J. Med. Genet.* 2006. Vol. 43, N 12. P. 943–949.
8. Abifadel M., Varret M., Rabus J.P. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia // *Nat. Genet.* 2003. N 34. P. 154–156.
9. Hachem A., Hariri E., Saoud P., Lteif C., Lteif L., Welty F. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in cardiovascular homeostasis: A non-systematic literature review // *Curr. Cardiol. Rev.* 2017. Vol. 13. P. 274–282.
10. Brilakis E.S., Khera A., McGuire D.K., See R., Bannerjee S., Murphy S.A., de Lemos J.A. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study // *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 199. P. 110–115.
11. Racherla S., Arora R. Utility of Lp-PLA2 in lipid-lowering therapy // *Am. J. Ther.* 2010. Vol. 19, N 2. P. 115–120.
12. Нозадзе Д.Н., Сергиенко И.В., Балахонова Т.В., Семенова А.Е., Власик Т.Н., Кухарчук В.В. Связь уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 с категориями риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиология*. 2014. Т. 54, № 3. С. 57–63.
13. Mattina A., Rosenbaum D., Bittar R., Bonnefont-Rousselot D., Noto D., Aversa M., Bruckert E., Giral P. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity is increased in patients with definite familial hypercholesterolemia compared with other forms of hypercholesterolemia // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2018. Vol. 28, N 5. P. 517–523.
14. Мешков А.Н., Калинина М.В., Ершова А.И., Косенков Е.И., Щербакова Н.В., Рожкова Т.А., Масенко В.П., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Уровень PCSK9 в семьях пациентов с семейной гиперхолестеринемией // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012. № 1. С. 12–15.
15. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В., Абашина О.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразильдева С.А., Трегубов А.В., Коновалова Т.В., Музалевская М.В., Воевода М.И., Бажан С.С., Макаренкова К.В., Тимошенко О.В., Рагино Ю.И., Урванцева И.А., Кожокар К.Г., Соколов А.А., Боева О.И., Болотова Е.В., Кушнарева Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Смоленская О.Г., Галевич А.С., Сафарова М.С., Попова А.В., Малахов В.В., Аншелес А.А., Нозадзе Д.Н., Семенова А.Е., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю., Горнякова Н.Б., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017. Т. 27, № 2. С. 5–15.
16. Попова А.Б., Горнякова Н.Б., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Горнякова Н.Б., Сергиенко И.В. Взаимосвязь уровня пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа с выраженностью атеросклероза сонных артерий у пациентов с гиперлипидемией // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016. Т. 23, № 2. С. 33–40.
17. Рагино Ю.И., Астракова К.С., Шахтшнейдер Е.В., Стахнёва Е.М., Гафаров В.В., Богатырев С.Н., Воевода М.И. Уровень пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового 9-го типа (PCSK9) в крови у мужчин разных популяционных подгрупп и его связь с неблагоприятным отдаленным прогнозом // *Кардиология*. 2017. Т. 57, № 4. С. 72–76.

18. **Lakoski S.G., Lagace T.A., Cohen J.C., Horton J.D., Hobbs H.H.** Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 94, N 7. P. 2537–2543.
19. **Cui Q., Ju X., Yang T., Zhang M., Tang W., Chen Q., Hu Y., Haas J.V., Troutt J.S., Pickard R.T., Darling R., Konrad R.J., Zhou H., Cao G.** Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population // *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 213, N 2. P. 632–636.
20. **Chernogubova E., Strawbridge R., Mahdessian H., Malarstig A., Krapivner S., Gigante B., Hellenius M.L., de Faire U., Franco-Cereceda A., Syvanen A.C., Troutt J.S., Konrad R.J., Eriksson P., Hamsten A., van 't Hooft F.M.** Common and low-frequency genetic variants in the PCSK9 locus influence circulating PCSK9 levels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32, N 6. P. 1526–1534.
21. **Tibolla G., Dhyani A., Baragetti A., Garlaschelli K., Grigore L., Norata G.D., Catapano A.L.** Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) and plasma lipids in a free living population: results from the PLIC study // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 235, N 2. P. e60.
22. **Mayne J., Ooi T.C., Raymond A., Cousins M., Bernier L., Dewpura T., Sirois F., Mbikay M., Davignon J., Chretien M.** Differential effects of PCSK9 loss of function variants on serum lipid and PCSK9 levels in Caucasian and African Canadian populations // *Lipids Health Dis.* 2013. Vol. 12. P. 70.
23. **Tecson K.M., Panettiere-Kennedy K.S., Won J.I., Garg P., Olugbode O., McCullough P.A.** Relation between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and directly measured low-density lipoprotein cholesterol // *Proc. (Bayl Univ. Med. Cent.)*. 2017. Vol. 30, N 1. P. 16–20.
29. **Salaun E., Mahjoub H., Dahou A., Mathieu P., LaRose E., Despres J.P., Rodes-Cabau J., Arsenault B.J., Puri R., Clavel M.A., Pibarot P.** Hemodynamic deterioration of surgically implanted bioprosthetic aortic valves // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 72, N 3. P. 241–251.

ASSOCIATION OF LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 (LP-PLA2) WITH PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 (PCSK9) IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

K.S. Benimetskaya^{1,2}, V.S. Shramko¹, E.M. Stakhneva¹, K.V. Makarenkova¹, L.V. Shcherbakova¹, Yu.I. Ragino¹, M.I. Voevoda¹

¹ Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² Novosibirsk National Research State University
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 1

Objective was to study the levels and the relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), their relationship with other lipid parameters in patients with familial hypercholesterolemia (FH) in Russia. **Material and methods.** The study involved 47 patients (11 males) observed in the Scientific-clinical center of lipidology of Research Institute of Internal and Preventive Medicine - Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS with diagnosis of «possible» or «definite» FH according to the criteria of The Simon Broome Register Group and «probable» or «definite» FH according to the Dutch Lipid Clinic Network Criteria. Patient age was 49.13 ± 12.67 years (mean $\pm$ SD); 50.00 [40.00; 59.00] years (median [lower quartile; upper quartile]). Lp-PLA2 and PCSK9 content was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using a test systems «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Immunoassay» («R&D Systems», USA) and «ELISA Kit for Phospholipase A2 Group VII (LpPLA2)» («Cloud-Clone Corp.», USA). **Results.** Lp-PLA2 level was 73,69 [64,99; 106,53] ng/ml, PCSK9 – 352,16 [272,94; 416,79] ng/ml. There was a trend to moderate positive correlation between Lp-PLA2 and PCSK9 content ($r = 0.614$; $p = 0.059$), the statistical significance value was borderline due to the small number surveyed. Males showed a strong positive correlation of Lp-PLA2 concentration with age ($r = 0.746$; $p = 0.008$), partial – with triglyceride (TG) content ($r = 0.793$; $p = 0.019$). A strong positive correlation of PCSK9 level with apolipoprotein B / apolipoprotein A ratio ($r = 0.702$; $p = 0.007$) and a weak positive correlation with TG concentration ($r = 0.330$; $p = 0.033$) were shown in the general group. Moderate positive correlation of PCSK9 content with age ($r = 0.660$; $p = 0.038$), a strong negative correlation with total cholesterol ($r = -0.815$; $p = 0.004$), low-density lipoprotein cholesterol ($r = -0.828$; $p = 0.006$) and non-high-density lipoprotein cholesterol ($r = -0.851$, $p = 0.002$) concentration were shown. Women with TG level <1.7 mmol/l had lower PCSK9 level then women with TG level ≥ 1.7 mmol/l (328.45 [231.02; 387.82 and 397.12 [348.45; 531.62] ng/ml, respectively ($p = 0.013$)).

Conclusion. The correlation of PCSK9, the perspective marker of cardiovascular diseases, with the avowed marker Lp-PLA2 confirms the importance of PCSK9 in lipid metabolism and cardiovascular homeostasis and is the basis for its further research as a biological marker of cardiovascular diseases.

Keywords: lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9, familial hypercholesterolemia.

Статья поступила 18 марта 2019 г.,
принята в печать 25 марта 2019 г.

**ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ТЯЖЕСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА,
У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТМ МИОКАРДА,
ОСЛОЖНЕННЫМ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Л.Ю. Чеснокова^{1,2}, Н.Б. Лебедева^{1,3}, Н.И. Тарасов³

¹*ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

²*ГБУЗ Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

³*ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а*

Цель исследования — проанализировать факторы, определяющие степень тяжести церебральной патологии, у пациентов с инфарктом миокарда, осложненным левожелудочковой недостаточностью и ассоциированным с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ). **Материал и методы.** Обследованы 182 пациента с Q-позитивным инфарктом миокарда, осложненным левожелудочковой недостаточностью, и сопутствующей ХИГМ, 149 (81,9 %) мужчин и 33 (18,1 %) женщины. Средний возраст 60,5 (53,0; 69,0) года. Проводились клиничко-анамнестическое обследование, селективная коронарография, эхокардиография, цветное дуплексное сканирование артерий. **Результаты.** У 67,6 % пациентов выявлялись признаки ХИГМ II степени, у 20,9 % — ХИГМ I степени, 11,5 % лиц перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку. У всех больных толщина комплекса «интима — медиа» была более 0,1 см. Пациентов с гемодинамически значимыми стенозами экстракраниальных артерий не выявлено, у 37,4 % определялись каротидные стенозы менее 50 %. Преобладали лица с многососудистым поражением коронарного русла. Выраженность ХИГМ была связана с мультифокальностью атеросклероза, наличием в анамнезе артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, стенокардии, перенесенных инфарктов миокарда, хронической сердечной недостаточности. **Заключение.** Факторами, определяющими тяжесть клинического течения хронической ишемии головного мозга, в данной группе являются не наличие гемодинамически значимых экстракраниальных стенозов, а предшествующий коронарный анамнез и мультифокальность атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая ишемия головного мозга.

Сосудистые заболевания головного мозга наряду с ишемической болезнью сердца (ИБС) составляют основную долю в структуре заболеваемости и смертности во всем мире, сопровождаются значительными показателями временной

нетрудоспособности и инвалидности [1–4]. В настоящее время в лечении острых форм коронарной и церебральной патологий достигнуты существенные успехи, однако их последствия в виде прогрессирующей сердечной недостаточности и

Чеснокова Лариса Юрьевна — н.с. лаборатории мультифокального атеросклероза НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; зав. инфарктным отделением, Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша, e-mail: l_chesnokova@mail.ru

Лебедева Наталия Борисовна — д-р мед. наук, доцент, с.н.с. лаборатории реабилитации, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; проф. кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, Кемеровский государственный медицинский университет, e-mail: lebenb@mail.ru

Тарасов Николай Иванович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой подготовки врачей первичного звена здравоохранения, e-mail: tarassov53@mail.ru

деменции создают существенные медико-социальные и экономические проблемы [4–6].

Общность этиологии и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний еще в 90-х годах прошлого века привела к формированию представлений об ишемической болезни сердца и мозга в рамках кардионеврологии [7, 8]. Современная кардионеврология — актуальное комплексное интегративное научно-практическое направление медицины, основными целями которого являются исследование сердца при различных формах сосудистых поражений головного мозга и исследование мозга при заболеваниях сердца, нарушениях гемодинамики [5, 8]. Подобный подход подразумевает объединение стратегий лечения и профилактики острых и хронических форм ИБС и ишемии головного мозга и нуждается в уточнении факторов, отягощающих течение и прогноз этих заболеваний [9]. Известно, что снижение инотропной функции сердца при инфаркте миокарда (ИМ) оказывает неблагоприятное влияние на церебральный кровоток и способствует прогрессированию сосудистой мозговой дисфункции [4].

В связи с этим целью настоящего исследования явился анализ факторов, связанных с тяжестью хронической ишемии головного мозга, у пациентов с инфарктом миокарда, осложненным левожелудочковой недостаточностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе инфарктного отделения МУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Всего в исследование включили 182 пациентов с Q-позитивным ИМ, осложненным левожелудочковой недостаточностью, и сопутствующей хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) в возрасте от 45 до 75 лет, из них 149 (81,9 %) мужчин и 33 (18,1 %) женщины. Медиана возраста пациентов, нижний и верхний квартили составили 60,5 (53,0; 69,0) года. Все пациенты были доставлены бригадой скорой медицинской помощи через 7,5 [5,5; 15,0] часа от начала ангинозного приступа с последующей госпитализацией в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Критерии включения в исследование: пациенты с Q-позитивным ИМ; возраст от 45 до

75 лет; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40 % по данным эхокардиографии в остром периоде ИМ; наличие диагностированной ХИГМ; Killip II – III; отсутствие инфаркта или инсульта в предшествующие 6 месяцев; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, сопровождающихся функциональной недостаточностью органов, онкологических и психических заболеваний; согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: пациенты с Q-необразующим ИМ; стойкие нарушения ритма и проводимости; Killip IV; стенозы сердечных клапанов; наличие сахарного диабета I типа, тяжелое течение сахарного диабета 2 типа; отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании.

Диагноз ИМ устанавливали на основании 2-го Международного консенсуса по универсальному определению ИМ (2007 г.). Селективную коронарную ангиографию проводили в экстренном порядке при поступлении пациента в стационар на ангиографической установке «Angioscop» («Siemens AG», Германия) с помощью ангиографической системы «INNOVA 3100» («GE», США), трансфеморальным методом М. Judkuns (1967). Поражение одной коронарной артерии обозначали как изолированное, двух и более — многососудистое. Признаки левожелудочковой недостаточности в остром периоде ИМ оценивали по классификации Killip (1967 г.), клинико-функциональное состояние левого желудочка — по данным эхокардиографии в М-, В- и доплер-режимах. Исследования выполняли на ультразвуковом сканере «ACUSON 128 XP/10» («Siemens AG», США) по общепринятой методике.

У всех пациентов учитывали клинические и анамнестические данные. Анамнестически выявленный диагноз ХИГМ подтверждался при осмотре ангионеврологом на основании следующих клинических критериев: наличие перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, транзиторных ишемических атак, общемозговых или очаговых мозговых симптомов, свидетельствующих о наличии ХИГМ. Степень нарушений когнитивных функций уточнялась при помощи теста цифровой последовательности и опросника Mini-Mental State Examination (MMSE). Для диагностики внекоронарного атеросклероза всем больным на 2-е–3-и сутки ИМ проводилось цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей с цветным картированием кровотока и импульсной доплерографией на аппарате Sonos-2500 («HewlettPackard», США).

При статистической обработке данных для принятия решения о виде распределения применяли критерий Шапиро – Уилка. Для сравнения двух количественных признаков использовали U-критерий Манна – Уитни, трех и более – ранговый анализ критериев по Краскелу – Уоллису с последующим попарным сравнением групп по тесту Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для оценки уровня статистической значимости (p). Различия частот в двух независимых группах анализировали при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Различия в сравниваемых группах считали достоверными при $p < 0,05$. Количественные признаки представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с тяжестью клинических проявлений ХИГМ всех пациентов разделили на три группы: 1) малосимптомная группа (ХИГМ I степени), 2) пациенты с ХИГМ II степени, 3) пациенты с ХИГМ III степени (острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе). Большинство пациентов (123, 67,6 %) составили группу 2, малосимптомное течение ХИГМ диагностировано у 38 (20,9 %) человек и еще 21 (11,5 %) пациент перенес инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе. Однако по результатам цветного дуплексного сканирования БЦА ни у кого из пациентов всех трех групп не обнаружено гемодинамически значимых стенозов экстракраниальных артерий; атеросклеротические бляшки, стенозирующие просвет менее 50 %, выявлены у 37,4 % (рис. 1).

Толщина комплекса «интима – медиа» у всех пациентов составила более 1,0 мм. Атеросклеротическое поражение внекоронарной локализации выявлялось у половины больных, при этом только в 11,5 % случаев атеросклеротические бляшки визуализировались во всех трех сосудистых бассейнах. У 112 (61,5 %) пациентов по результатам коронарографии обнаружено многососудистое поражение коронарного русла.

Полученные результаты показали, что при отсутствии выраженного стенозирующего поражения экстракраниальных артерий малые (до 30 %) и умеренные (до 50 %) каротидные поражения артерий нижних конечностей (во всех случаях до 30 %) и, соответственно, поражение трех сосудистых бассейнов значимо чаще выявлялись в группе с ХИГМ III ($p = 0,001$) (рис. 2). Таким образом, мультифокальность атеросклеротического процесса была более выражена при тяжелом течении ХИГМ.

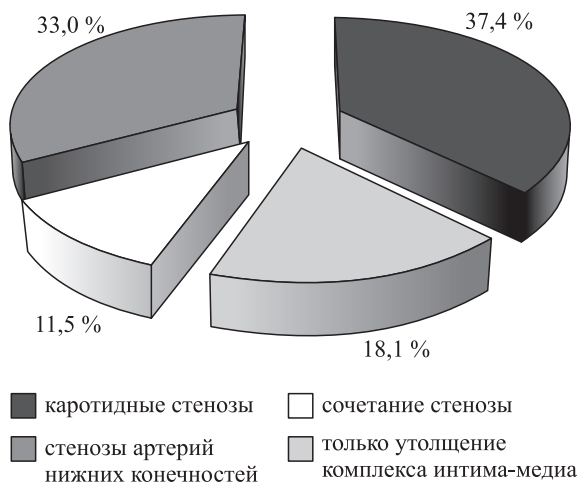


Рис. 1. Характеристика когорты исследования по наличию атеросклеротического поражения внекоронарных артерий

При отсутствии гемодинамически значимых стенозов экстракраниальных артерий можно предположить значительный вклад сердечно-сосудистой патологии и системности атеросклеротического поражения в развитие признаков ХИГМ у пациентов с ИБС и ИМ. В этой связи были проанализированы частота выявления сердечно-сосудистых факторов риска, тяжесть ИБС в анамнезе и признаки мультифокального атеросклероза в группах с различной степенью выраженности ХИГМ (таблица). Малосимптомные пациенты с ХИГМ не отличались от пациентов

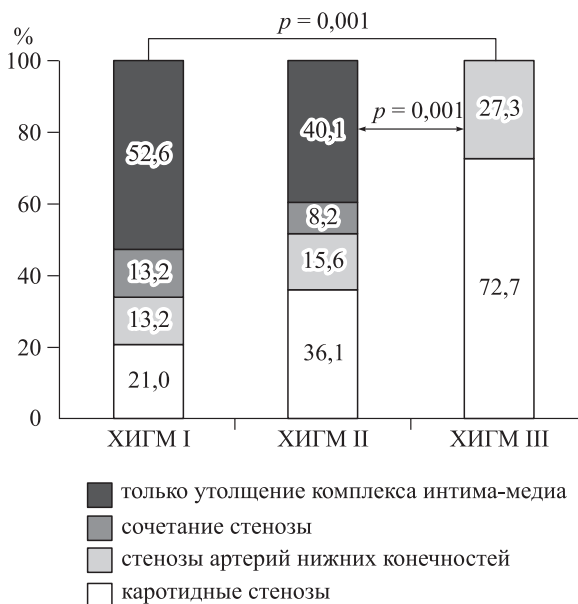


Рис. 2. Частота выявления внекоронарного атеросклероза в зависимости от степени ХИГМ

Анализ факторов, связанных с тяжестью хронической ишемии головного мозга

Фактор риска	ХИГМ I (n = 38)	ХИГМ II (n = 122)	ХИГМ III (n = 22)
Мужчины, n (%)	31 (81,6)	99 (81,2)	19 (86,4)
Средний возраст, лет, Me [Q1; Q3]	58,5 [51,0; 68,0]	59,5 [52,0; 69,0]	60,5 [53,0; 69,5]
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	9 (23,7)	31 (25,4)	5 (23,8)
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	28 (73,7)	99 (81,2)	21 (95,5)*
Курение, n (%)	17 (44,7)	54 (44,3)	11 (50,0)
Гиперхолестеринемия в анамнезе, n (%)	28 (73,7)	102 (83,6)	21 (95,5)*
Стенозирующий атеросклероз ВСА, n (%)	8 (21,0)	44 (36,1)	16 (72,7)*,**
Стенозы артерий нижних конечностей, n (%)	5 (13,2)	19 (15,6)	9 (40,9)*,**
Поражения трех сосудистых бассейнов, n (%)	5 (13,2)	10 (8,2)	7 (31,8)**
Стенокардия в анамнезе, n (%)	14 (36,8)	79 (64,8)*	13 (59,1)
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, n (%)	7 (18,4)	47 (38,5)*	15 (68,2)***
ХСН в анамнезе, n (%)	7 (18,4)	47 (38,5)*	14 (63,6)***
Однососудистое поражение коронарных артерий, n (%)	9 (23,7)	15 (12,3)	3 (13,6)
Многососудистое поражение коронарных артерий, n (%)	22 (57,9)	77 (63,1)	13 (59,1)

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * — первой группы, ** — второй группы.

с ХИГМ II степени по возрасту и факторам риска, однако течение ИБС в этой группе было более легким: значимо реже регистрировались предшествующая индексному ИМ стенокардия, перенесенные ранее ИМ и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). По частоте выявления атеросклероза экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей различий между группами 1 и 2 не выявлено. Постинфарктный кардиосклероз, ХСН и гиперхолестеринемия в анамнезе значимо чаще регистрировались при ХИГМ III степени по сравнению с пациентами с ХИГМ I и II степени. Стенозы внутренних сонных артерий (ВСА), артерий нижних конечностей и, таким образом, поражение трех сосудистых бассейнов существенно чаще регистрировались в группе с ХИГМ III степени по сравнению с группами ХИГМ I и II степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее считалось, что только выраженные стенозы и окклюзии ВСА обладают гемодинамической значимостью, которая возрастает в условиях многососудистого поражения [10]. Последующие исследования показали, что степень каротидного стеноза может не соответствовать тяжести гемодинамических нарушений в бассейне стенозированной артерии, так как иногда даже полная окклюзия ВСА не приводит к развитию церебральной ишемии. С другой стороны, у пациентов без гемодинамически значимых поражений экстракраниальных артерий в ряде слу-

чаев возникают ишемические инсульты, таким образом, нет прямой зависимости между степенью стеноза магистральных артерий и клиническими проявлениями ХИГМ [11, 12].

Давно не вызывает сомнения тот факт, что атеросклероз является системным процессом и часто поражает одновременно несколько сосудистых бассейнов [5, 13]. По данным литературы, в 33–37 % наблюдений патология сонных артерий сочетается с атеросклерозом венечных артерий, а у 25–70 % больных с сосудистыми поражениями головного мозга обнаруживаются изменения перфузии миокарда [12, 13]. Проведенные исследования также свидетельствуют о том, что частота выявления мультифокального атеросклероза связана с риском развития ИМ и инсульта [12–14], а при поражении БЦА у пациентов с ИБС чаще выявляется множественное поражение коронарных артерий, постинфарктный кардиосклероз и признаки хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка [10, 15, 16]. При наличии мультифокального атеросклероза частота выявления поражений БЦА не зависит от возраста [15, 17].

Настоящая работа показала, что среди пациентов с ИМ, ассоциированным с ХИГМ, отсутствуют выраженные стенозы БЦА, преобладает многососудистое коронарное поражение, а тяжесть церебральной ишемии связана с количеством вовлеченных сосудистых бассейнов. Эти факты могут свидетельствовать о высокой активности атеросклеротического процесса в дан-

ной группе. Результаты одного из исследований с включением пациентов, госпитализированных по поводу ишемического инсульта, также констатируют, что даже в этой когорте лишь в 17,9 % случаев выявлялись стенозы БЦА более 50 %, а преобладали пациенты без стенозов (60 %) [18].

Кроме того, полученные результаты демонстрируют связь клинической тяжести ХИГМ с наличием предшествующих развитию индексного ИМ артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, стенокардии, ИМ и ХСН при отсутствии выраженного поражения БЦА, что подтверждает значительный вклад кардиальной патологии в развитие признаков ХИГМ у пациентов без гемодинамически значимого экстракраниального атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены данные о значимости начального атеросклеротического поражения БЦА для развития ХИГМ и острых нарушений мозгового кровообращения, о связи тяжести клинических проявлений церебральной ишемии с наличием предшествующего сердечно-сосудистого анамнеза и мультифокальностью атеросклеротического процесса при развитии ИМ, осложненного сердечной недостаточностью. Таким образом, у пациентов с ИМ необходим комплексный подход в ранней диагностике и лечении ХИГМ как проявления мультифокального атеросклероза.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов, источник финансирования, спонсор проделанной работы отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., Горчакова Т.Ю. Смертность населения трудоспособного возраста в России и развитых странах Европы: тенденции последнего десятилетия // Вестн. РАМН. 2014. № 7-8. С. 121–126.
2. Бойцов С.А., Самородская И.В. Факторы, влияющие на показатели смертности и ожидаемую продолжительность жизни // Анал. вестн. 2015. № 44. С. 19–42.
3. Коваленко Е.А., Боголепова А.Н. Динамика постинсультного когнитивного дефицита и основные факторы, которые на нее влияют // Фарматека. 2018. № 5. С. 1–13.
4. Суслина З.А., Гулевская Т.А., Максимова М.Ю. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016.
5. Байков В.Ю. Сочетанное атеросклеротическое поражение коронарных и брахиоцефальных артерий — выбор хирургической тактики // Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова. 2013. Т. 8, № 4. С. 108–111.
6. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., Кузелева Е.А., Паршин Е.А. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции // Клин. медицина. 2016. № 6. С. 463–466.
7. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Кардионеврология: современное состояние и перспективные направления // Вестн. РАМН. 2012. № 2. С. 4–9.
8. Фоякин А.В. Современная концепция кардионеврологии // Анналы клин. и эксперим. неврологии. 2007. Т. 1, № 3. С. 45–48.
9. Clinical Practice. Atherosclerosis, European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention, Clinical Practice // Atherosclerosis. 2016. Vol. 252. P. 207–274.
10. Kablak-Ziembicka A., Tracz W., Przewlocki T. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease // Heart. 2004. Vol. 90. P. 1286–1290.
11. Липовецкий Б.М. Атеросклероз, гипертония и другие факторы риска как причина сосудистых поражений мозга. СПб.: СпецЛит, 2016.
12. Yoo J., Yang J.H., Choi B.W. The frequency and risk of preclinical coronary artery disease detected using multichannel cardiac computed tomography in patients with ischemic stroke // Cerebrovasc. Dis. 2012. Vol. 33, N 3. P. 286–294.
13. Авилова М.В., Космачева Е.Д. Мультифокальный атеросклероз: проблема сочетанного поражения коронарного и брахиоцефального бассейнов // Креатив. кардиология. 2013. № 1. С. 5–13.
14. Drohomirecka A., Koltowski L., Kwinecki P. Risk factors for carotid artery disease in patients scheduled for coronary artery bypass grafting // Kardiologia. 2010. Vol. 68, N 7. P. 789–794.
15. Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Пахарукова М.Ю., Мордвинов В.А. Клиническая характеристика и проявления мультифокального атеросклероза у больных ИБС различных возрастных групп // Комплекс. пробл. сер.-сосуд. заболеваний. 2017. № 6. С. 36–43.
16. Illuminati G., Ricco J.-B., Greco C., Mangieri E., Calio F., Ceccanei G., Pacile M.A., Schiariti M., Tanzilli G., Barilla F., Paravati V., Mazzei G., Miraldi F., Tritapepe L. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2010. Vol. 39, N 2. P. 139–145.
17. Nasr N., Ruidavets J.B., Farghali A. Lipoprotein (a) and carotid atherosclerosis in young patients with stroke // Stroke. 2011. Vol. 42, N 12. P. 3616–3618.
18. Сумин А.Н., Кухарева И.Н., Трубникова О.А., Коваленко А.В. Стенозы каротидных артерий у больных с ишемическим инсультом: распространенность, выраженность, факторы, ассоциированные с их наличием // Комплекс. пробл. сер.-сосуд. заболеваний. 2013. № 3. С. 12–17.

**FACTORS ASSOCIATED WITH THE SEVERITY OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA
IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION
COMPLICATED BY LEFT VENTRICULAR FAILURE**

L.Yu. Chesnokova^{1,3}, N.B. Lebedeva^{1,2}, N.I. Tarasov²

*¹Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovy boul., 6*

*²Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after academician L.S. Barbarash
650002, Kemerovo, Sosnovy boul., 6*

*³Kemerovo State Medical University of Minzdrav of Russia
650056, Kemerovo, Voroshilov str., 22 a*

We aimed to analyze the factors determining a severity degree of cerebral pathology in patients with myocardial infarction complicated with left ventricular failure and associated with chronic cerebral ischemia. Material and methods. The study included 182 patients with Q-wave myocardial infarction and concomitant chronic cerebral ischemia (CCI), complicated with left ventricular failure, 149 (81.9 %) men and 33 (18.1 %) women. The mean age was 60.5 (53.0; 69.0) years. The following procedures were performed: clinical and anamnestic examination, selective coronary angiography, echocardiography and duplex scanning of the arteries. Results. The signs of CCI grade II were revealed in 67.6 % of the patients, CCI grade I – in 20.9 % of the patients, 11.5 % of the patients had cerebrovascular accident and transient ischemic attack. All the patients had intima-media thickness more than 0.1 cm. No patients with hemodynamically significant stenoses of extracranial arteries were revealed; in 37.4 % of the patients less than 50 % carotid stenoses were detected. The patients with multivessel coronary bed lesions prevailed. The severity of CCI was associated with the multifocality of the atherosclerosis, history of arterial hypertension, hypercholesterolemia, angina pectoris, previous MI and chronic heart failure. Conclusion. The factors which determine the severity of the clinical course of CCI in this group are not the presence of hemodynamically significant extracranial stenoses, but the previous coronary history and multifocality of the atherosclerotic process.

Keywords: myocardial infarction, chronic cerebral ischemia.

*Статья поступила 14 февраля 2019 г.,
принята в печать 14 марта 2019 г.*

АССОЦИИИ МИНЕРАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКЕ ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Э.Я. Журавская¹, Т.И. Савченко², О.В. Чанкина², Я.В. Полонская¹, Е.В. Садовский¹,
Е.М. Стахнёва¹, Ю.И. Рагино¹, А.М. Чернявский³

¹НИИ терапии и профилактической медицины —
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

²ФГБУН Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3

³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр
имени академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Цель исследования — определить содержание комплекса минеральных элементов в гомогенатах атеросклеротических бляшек коронарных артерий человека. **Материал и методы.** Материал исследования — гомогенаты образцов атеросклеротических бляшек коронарных артерий, полученных во время операции коронарного шунтирования. Методом рентгенофлуоресцентного анализа с использованием синхротронного излучения (РФА СИ) определяли концентрацию химических элементов Ca, Pb, Fe, Cu, Zn, Br, Sr, Zr в гомогенатах атеросклеротических бляшек. **Результаты.** Во всех исследуемых образцах отмечено преобладающее присутствие Ca, в стабильных атеросклеротических бляшках — $1791,93 \pm 3042,25$ мкг/мл, в нестабильных — $2024,33 \pm 1267,13$ мкг/мл. Выявлена ассоциация между содержанием Ca и Fe ($r = 0,798$; $p < 0,01$), Ca и Zn ($r = 0,963$; $p < 0,01$) и Ca и Sr ($r = 0,981$; $p < 0,01$) в атеросклеротическом очаге. Не обнаружено достоверной разницы между концентрацией измеренных элементов в стабильных и нестабильных бляшках. **Заключение.** Методом РФА СИ выявлены особенности минерального состава атеросклеротической бляшки человека. Основная ее минеральная составляющая — кальций, с тенденцией к увеличению концентрации элемента в нестабильном очаге. Минорные составляющие — железо, цинк, стронций — ассоциированы с кальцием. При этом имеется тенденция к уменьшению содержания железа в нестабильном атеросклеротическом очаге, а концентрация стронция и цинка существенно не изменяется.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, минеральные элементы, кальций, цинк.

Журавская Эмилия Яновна — д-р мед. наук, проф., г.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований, e-mail: emmajurav@yandex.ru

Савченко Татьяна Ивановна — канд. хим. наук, с.н.с. лаборатории дисперсных систем

Чанкина Ольга Васильевна — н.с. лаборатории дисперсных систем

Полонская Яна Владимировна — д-р биол. наук, с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований

Садовский Евгений Викторович — м.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований

Стахнёва Екатерина Михайловна — канд. биол. наук, с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований

Рагино Юлия Игоревна — д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований, зам. руководителя по науке

Чернявский Александр Михайлович — д-р мед. наук, проф., зам. директора по науке

© Журавская Э.Я., Савченко Т.И., Чанкина О.В., Полонская Я.В., Садовский Е.В., Стахнёва Е.М., Рагино Ю.И., Чернявский А.М., 2019

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза остаются ведущей причиной смертности во всем мире [1]. Многими исследованиями показано, что токсичное действие минеральных элементов через пищу, окружающую среду, курение ассоциировано с повышением риска развития ССЗ. Так как большинство химических элементов обладает политропным действием на организм человека, то пролонгированное воздействие некоторых элементов индуцирует окислительный стресс и воспаление, которые тесно связаны с развитием атеросклеротического процесса [1–3]. Предполагают, что высокие уровни переходных металлов (Mg, K, Ca, P, Fe, B, Zn, Al, As, Cr, Pt, Hg) инициируют атеросклеротическое поражение сосудов [3].

Целью нашей работы было определить содержание комплекса минеральных элементов в гомогенатах атеросклеротических бляшек коронарных артерий человека методом рентгенофлуоресцентного анализа с использованием синхротронного излучения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты мужского пола (возрастной интервал 40–70 лет), поступившие в клинику ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина на операцию коронарного шунтирования, которым в ходе операции по интраоперационным показаниям проведена эндартерэктомия коронарных артерий. Все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Каждый образец ткани, полученный во время эндартерэктомии, содержал комплекс «интима – медиа» коронарных артерий. Все образцы были продольно и поперечно симметрично разделены на несколько фрагментов для проведения гистологических и биохимических исследований и по результатам гистологического анализа разделены на стабильные и нестабильные атеросклеротические бляшки по классификации R. Waksman, P.W. Seruys [4]. Гомогенизирование образцов проводили с помощью роторного диспергатора IKAT 18 BASIC (Германия) на скорости 7000 об./мин в изотоническом 0,9%-м растворе хлорида натрия, для анализа использовали 10%-й гомогенат. Образцы для анализа получали нанесением 25 мкл гомогената на бумажный фильтр (Whatman grade 41 № 3543) площадью 1 см². Пробы высушивали на воздухе и помещали между двумя слоями фторопластовой пленки ($d = 0,005$ мм), вставленной в соприкасающиеся тефлоновые пальцы.

Содержание химических элементов Ca, Pb, Fe, Cu, Zn, Br, Sr, Zr в гомогенатах атеросклеротических бляшек ($n = 20$) определяли методом рентгенофлуоресцентного анализа с использованием синхротронного излучения (РФА СИ) (накопитель ВЭПП-3) в Сибирском центре синхротронного и терагерцового излучения Института ядерной физики им. Г.И. Будкера. Концентрации химических элементов атеросклеротических бляшек измеряли по методу «внешнего стандарта». Тонкий стандарт с известной концентрацией тестируемых элементов был использован для сравнения [5]. Пределы обнаружения для каждого химического элемента определяли при нескольких параллельных измерениях одного и того же образца.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD) и представляли в виде $M \pm SD$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В атеросклеротических очагах концентрация Ca составила $1861,65 \pm 581,68$, Pb – $0,37 \pm 0,05$, Fe – $109,25 \pm 18,05$, Cu – $1,38 \pm 0,09$, Zn – $2,31 \pm 0,42$, Br – $0,54 \pm 0,07$, Sr – $0,63 \pm 0,18$, Zr – $0,12 \pm 0,01$ мкг/мл. Статистически значимых различий между содержанием химических элементов в стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшках мы не обнаружили (таблица).

Кальций в атеросклеротических бляшках – основной минеральный компонент, содержание которого может существенно различаться у раз-

Содержание химических элементов в атеросклеротических бляшках, мкг/мл

Химический элемент	Стабильные бляшки ($n = 14$)	Нестабильные бляшки ($n = 6$)
Ca	$1791,93 \pm 3042,25$	$2024,33 \pm 1267,13$
Pb	$0,39 \pm 0,26$	$0,34 \pm 0,14$
Fe	$118,21 \pm 89,92$	$88,33 \pm 54,59$
Cu	$1,33 \pm 0,38$	$1,49 \pm 0,46$
Zn	$2,26 \pm 2,14$	$2,42 \pm 1,12$
Sr	$0,64 \pm 0,95$	$0,60 \pm 0,35$
Br	$0,57 \pm 0,37$	$0,48 \pm 0,21$
Zr	$0,12 \pm 0,05$	$0,11 \pm 0,05$

ных индивидуумов. В образцах стабильных бляшек концентрация Са варьировала от 42,0 до 11585,0 мкг/мл, нестабильных — от 216,0 до 3545,0 мкг/мл (см. таблицу). Установлен высокий уровень корреляции ($p < 0,01$) между содержанием кальция и других химических элементов — железа ($r = 0,798$), цинка ($r = 0,963$) и стронция ($r = 0,981$). При этом концентрация Fe в стабильных бляшках была выше, чем в нестабильных (см. таблицу), но из-за высокой вариабельности (от 26 до 370 мкг/мл) уровень достоверности не достигается. Содержание Zn в стабильных атеросклеротических очагах варьировало от 0,62 до 8,77 мкг/мл, в нестабильных — от 1,05 до 3,63 мкг/мл, уровень Sr — соответственно от 0,07 до 3,75 мкг/мл и от 0,19 до 1,02 мкг/мл.

Если предположить, что накопление Са идет двумя путями — из крови в сосудах и из межклеточного пространства вокруг сосуда, то рост кальцинированной массы не связан с повышением содержания Са в крови. Проникновение Са в стенку сосуда зависит от давления, турбулентности и других физических процессов. Идет ли накопление других элементов (железа, цинка, стронция) параллельно или они являются катализаторами концентрации Са — не ясно. В сыворотке крови содержание Са у «условно здоровых» мужчин составляет в среднем $78,5 \pm 1,3$ мкг/мл (вариации от 34,6 до 138 мкг/мл) [6]. Ранее обнаружено, что отложение Са в стенке сосуда происходит на ранней стадии атеросклероза, при этом существует высокая степень корреляции концентрации Са с уровнем Fe и Zn, что свидетельствует о взаимосвязи между этими микроэлементами и ранним отложением солей кальция [7].

Если железо и цинк представлены в процессах воспаления, то в отношении стронция данных мало. Стронций токсичен, относится к редким элементам, его кругооборот тесно связан с кальцием. В живых организмах Sr выступает как аналог кальция, но менее активно транспортируется через мембраны. Свинец является одним из самых токсичных элементов. Наиболее значимыми источниками загрязнения окружающей среды Pb служат автомобильный транспорт и неконтролируемые электронные отходы (аккумуляторы, резисторы и т.д.) [8]. Большая часть Pb поступает в организм человека с продуктами питания, водой и пылевыми аэрозолями, накапливаясь в крови, тканях, костях.

Свинец не играет физиологически значимой роли в организме, но является конкурентным биометаллом по отношению к Са, вытесняя его из мест связывания с фосфатными, карбоксильными и сульфатными лигандами в тканях и на

клеточных мембранах. Основное повреждающее действие Pb проявляется через нарушение пассивного транспорта Са. Свинец ассоциирует с атеросклерозом из-за способности этого металла инактивировать параоксоназу, таким образом подавляя кардиопротекторную активность липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и способствуя окислению частиц липопротеинов низкой плотности [9]. Токсичность Pb в отношении сердечно-сосудистой системы связывают с развитием артериальной гипертензии [8] и снижением биодоступности оксида азота за счет увеличения производства активных форм кислорода [10].

В нашем исследовании концентрация Pb в стабильных атеросклеротических очагах составила $0,39 \pm 0,26$ мкг/мл с изменениями от 0,08 до 1,17 мкг/мл, в нестабильных — $0,34 \pm 0,14$ мкг/мл (вариации от 0,24 до 0,61 мкг/мл) (см. таблицу). Популяционные исследования воздействия свинца на сердечно-сосудистую систему в основном сосредоточены на ассоциации увеличения его содержания и повышения артериального давления [11], концентрации в крови маркеров воспаления (Lp-PLA2, IL-6, IL-8, TNF- α), снижения уровня ЛПВП [8]. Содержание Pb у «условно здоровых» мужчин г. Новосибирска составляет в среднем $0,28 \pm 0,2$ мкг/м с вариациями 0,05–1,25 мкг/мл, что несколько выше допустимых показателей [6].

Медь имеет узкий диапазон полезных концентраций, выше которых проявляется токсическое влияние элемента [3]. Дефицит Cu в миокарде — ключевой молекулярный дефект, лежащий в основе нарушения функции левого желудочка при диабете [12]. Показано, что у пациентов на поддерживающем гемодиализе без известных атеросклеротических заболеваний сывороточный уровень меди выше, чем у здоровых лиц. Кроме того, содержание меди в сыворотке положительно коррелирует с толщиной комплекса «интима — медиа» ($p = 0,63$; $p < 0,01$) [13]. В нашем исследовании обнаружена положительная корреляция концентрации Cu и Zn ($r = 0,456$; $p < 0,05$). Уровень Cu (см. таблицу) в стабильных атеросклеротических очагах изменялся от 0,75 до 1,94 мкг/мл, в нестабильных — от 0,80 до 2,14 мкг/мл. Концентрации Vg и Zg (см. таблицу) в стабильных и нестабильных атеросклеротических очагах существенно не различались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании установлено, что основной минеральной составляющей атеросклеротической бляшки является кальций с тенденцией к увеличению концентрации элемента в неста-

бильном очаге. Индивидуальные вариации его количества в бляшке очень широки. Минорные составляющие — железо, цинк, стронций — ассоциированы с кальцием. При этом имеется тенденция к уменьшению содержания железа в нестабильном атеросклеротическом очаге, а концентрация стронция и цинка существенно не изменяется. Можно предположить, что в процессе бляшкообразования минорные элементы действуют как катализаторы, способствуя накоплению кальция или замедляя этот процесс. Возможно, некоторые металлы могут быть независимыми маркерами атеросклероза и требуют дальнейшего изучения.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324–2018–0001.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cosselman K.E., Navas-Acien A., Kaufman J.D. Environmental factors in cardiovascular disease // *Nat. Rev. Cardiol.* 2015. Vol. 12. P. 627–642.
2. Csordas A., Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke // *Nat. Rev. Cardiol.* 2013. Vol. 10. P. 219–230.
3. Olcay A., Tezcan E., Canturk E., İnan B., Karaoglu H., Kucuk C., Akdemir B., Yolay O. Multiple non-essential transition metals are accumulated in carotid atherosclerotic plaques: Missing link in atherosclerosis? // *Biol. Trace Elem. Res.* 2018. doi: 10.1007/s12011-018-1481-0.
4. Waksman R., Seruys P.W. Handbook of the vulnerable plaque. London, 2004. P. 1–48.
5. Baryshev V.B., Bufetov N.S., Koutzenogii K.P., Makarov V.I., Smirnova A.I. Synchrotron radiation measurements of the elemental composition of Siberian aerosols // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* 1995. Vol. 359, N 1-2. P. 297–301.
6. Журавская Э.Я., Куценогий К.П., Чанкина О.В., Савченко Т.И., Андрияшина Н.А., Гырголькау Л.А. Микроэлементы и некоторые параметры здоровья человека // *Бюл. СО РАМН.* 2006. Т. 26, № 4. С. 116–120.
7. Roijers R.B., Debernardi N., Cleutjens J.P., Schurgers L.J., Mutsaers P.H., van der Vusse G.J. Microcalcifications in early intimal lesions of atherosclerotic human coronary arteries // *Am. J. Pathol.* 2011. Vol. 178, N 6. P. v2879–v2887.
8. Lu X., Xu X., Zhang Y., Zhang Yul., Wang C., Huo X. Elevated inflammatory Lp-PLA2 and IL-6 link e-waste Pb toxicity to cardiovascular risk factors in preschool children // *Environ. Pollut.* 2018. Vol. 234. P. 601–609.
9. Solenkova N.V., Newman J.D., Berger J.S., Thurston G., Hochman J.S., Lamas G.A. Metal pollutants and cardiovascular disease: Mechanisms and consequences of exposure // *Am. Heart J.* 2014. Vol. 168, N 6. P. 812–822.
10. Peters J.L., Kubzansky L.D., Ikeda A., Fang S.C., Sparrow D., Weisskopf M.G., Wright R.O., Vokonas P., Hu H., Schwartz J. Lead concentrations in relation to multiple biomarkers of cardiovascular disease: The normative aging study // *Environ. Health Perspect.* 2012. Vol. 120, N 3. P. 361–366.
11. Navas-Acien A., Guallar E., Silbergeld E.K., Rothenberg S.J. Lead exposure and cardiovascular disease—a systematic review // *Environ. Health Perspect.* 2007. Vol. 115, N 3. P. 472–482.
12. Zhang S., Liu H., Amarsingh G.V., Cheung C.C., Hogg S., Narayanan U., Zhang L., McHarg S., Xu J., Gong D., Kennedy J., Barry B., Choong Y.S., Phillips A.R., Cooper G.J. Diabetic cardiomyopathy is associated with defective myocellular copper regulation and both defects are rectified by divalent copper chelation // *Cardiovasc. Diabetol.* 2014. Vol. 13. ID 100.
13. Ari E., Kaya Y., Demir H., Asicioglu E., Keskin S. The correlation of serum trace elements and heavy metals with carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients // *Biol. Trace Elem. Res.* 2011. Vol. 144, N 1-3. P. 351–359.

ASSOCIATION OF MINERAL ELEMENTS
IN THE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE IN CORONARY ATHEROSCLEROSIS

E.Ya. Zhuravskaya¹, T.I. Savchenko², O.V. Chankina², Ya.V. Polonskaya¹, E.V. Sadowski¹,
E.M. Stakhneva¹, Yu.I. Ragino¹, A.M. Chernyavskii³

¹*Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

²*Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion of SB RAS
630090, Novosibirsk, Institutskaya str., 3*

³*National Medical Research Center named academician E.N. Meshalkin of Minzdrav of Russia
630055, Novosibirsk, Rechnunovskaya str., 15*

Purpose: to determine the content of mineral elements in the homogenates of atherosclerotic plaques of human coronary arteries. **Methods:** research material – homogenates of samples of atherosclerotic plaques of coronary arteries obtained during coronary bypass surgery. The concentration of chemical elements Ca, Pb, Fe, Cu, Zn, Br, Sr, Zr in the homogenates of atherosclerotic plaques was determined by x-ray fluorescence analysis using synchrotron radiation (SRXRF). **Results:** in all the studied samples the predominant presence of Ca was observed, in stable plaques 1791.93 ± 3042.25 µg/ml, in unstable atherosclerotic plaques 2024.33 ± 1267.13 µg/ml. Association of Ca with Fe ($r = 0.798$; $p < 0.01$), Zn ($r = 0.963$; $p < 0.01$) and Sr ($r = 0.981$; $p < 0.01$) in the atherosclerotic focus was revealed. No significant difference between the measured elements in stable and unstable plaques was found. **Conclusion:** the method x-ray fluorescence analysis using synchrotron radiation revealed some patterns of the mineral composition of an atherosclerotic plaque of a human. The main mineral component of the atherosclerotic plaque is calcium, with a tendency to increase the concentration of the element in the unstable focus. Minor components-iron, zinc, strontium are associated with calcium. In this case, iron tends to reduce the concentration in an unstable atherosclerotic focus, and the concentration of strontium and zinc does not change significantly.

Keywords: coronary atherosclerosis, atherosclerotic plaque, mineral elements, calcium, zinc.

*Статья поступила 13 февраля 2019 г.,
принята в печать 14 марта 2019 г.*

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА
ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У МУЖЧИН
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ И КОРОНАРОАНГИОГРАФИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ
ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА**

М.В. Стрельникова^{1,2}, А.В. Синеглазова²

¹ ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница
454000, г. Челябинск, ул. Воровского, 70

² ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Цель исследования — оценить особенности биологических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (ФР ХНИЗ) при различных клинических формах и коронароангиографических проявлениях острого коронарного синдрома у мужчин. **Материал и методы.** Обследовано 77 мужчин с острым коронарным синдромом (62 пациента с инфарктом миокарда (ИМ) и 15 — с нестабильной стенокардией (НС)). Исследованы следующие биологические ФР ХНИЗ: абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия. Всем пациентам в экстренном порядке проведена коронароангиография. **Результаты.** Установлено, что при ИМ со стенозом коронарных артерий (КА) $\geq 75\%$ уровень липопротеинов низкой плотности выше, чем при НС со стенозами КА $< 75\%$, а содержание липопротеинов высокой плотности меньше, чем при НС со стенозами $\geq 75\%$. При ИМ со стенозом КА $\geq 75\%$ частота встречаемости индекса атерогенности > 3 выше, чем при ИМ со стенозами КА $< 75\%$ и НС со стенозами КА $< 75\%$. Анализ показателей углеводного обмена показал, что при ИМ со стенозами $\geq 75\%$ уровень глюкозы плазмы натощак имеет более высокие значения, чем при ИМ с сужением КА $< 75\%$, и существует прямая корреляция между наличием гипергликемии и окклюзии КА. Уровень диастолического артериального давления при НС со стенозом $\geq 75\%$ и ИМ со стенозом $\geq 75\%$ выше, чем при ИМ со стенозом КА $< 75\%$. При сочетании трех и более ФР ХНИЗ установлен более значимый процент стеноза и увеличение частоты встречаемости окклюзии КА, чем при наличии одного или двух ФР ХНИЗ. **Заключение.** Более тяжелые клинические и коронароангиографические варианты острого коронарного синдрома диагностированы у мужчин, имеющих такие ФР, как гиперхолестеринемия, повышение содержания липопротеинов низкой плотности и индекса атерогенности, снижение концентрации липопротеинов высокой плотности, гипергликемия натощак и увеличение диастолического артериального давления. Шанс наличия окклюзии КА значительно возрастал при сочетании трех и более биологических ФР ХНИЗ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, стеноз коронарных артерий, окклюзия, биологические факторы риска хронических неинфекционных заболеваний.

В структуре смертности по причине хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) ведущее место принадлежит сердечно-сосудистой патологии. В этой связи данной проблеме, а в особенности ранней диагностике факторов кардиоваскулярного риска, уделяется присталь-

ное внимание. Во многих исследованиях установлена прямая связь факторов риска (ФР) ХНИЗ с тяжестью острого коронарного синдрома и распространенностью стенозов венечных артерий [1–5]. Показано, что пациенты с инфарктом миокарда (ИМ) чаще имеют дислипиде-

Стрельникова Мария Владимировна — врач-методист отдела по контролю качества и безопасности медицинской деятельности, лицо, прикрепленное для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре к ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», e-mail: michurinamv@mail.ru

Синеглазова Альбина Владимировна — д-р мед наук, доцент, проф. кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии, e-mail: sineglazovaav@mail.ru

мии, в частности снижение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [4], которое связано с высоким риском смерти [2]. В ряде работ выявлено, что повышение концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижение уровня ХС ЛПВП имеют прямую ассоциацию с количеством стенозов коронарных артерий (КА) [5, 6]. Однако в данных исследованиях не оценены качественные характеристики венечных артерий, а именно процент их сужения. У мужчин установлен более высокий уровень ХС ЛПНП и более низкое содержание ХС ЛПВП по сравнению с женщинами, что повышает кардиоваскулярный риск у лиц мужского пола [1, 7]. Кроме того, в исследовании R. Koju et al. продемонстрировано, что распространенность коронарного атеросклероза прямо связана с количеством ФР [3], к числу которых относится и мужской пол [8].

Учитывая эти данные, нам представляется интересным более углубленное изучение взаимосвязи ФР ХНИЗ с различными клиническими вариантами развития и коронароангиографическими проявлениями острого коронарного синдрома у мужчин. Цель исследования — изучить особенности биологических ФР ХНИЗ при различных клинических и коронароангиографических вариантах острого коронарного синдрома у мужчин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проходило на базе кардиологического отделения № 2 ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» в 2014–2018 гг. Обследовано 77 мужчин, госпитализированных с диагнозом «острый коронарный синдром», их возраст составил $56,2 \pm 1,1$ года. Промежуточный диагноз острого коронарного синдрома ставился на основании сочетания типичного болевого синдрома за грудиной и электрокардиографических критериев острого коронарного синдрома с последующим разделением пациентов на группы с ИМ и нестабильной стенокардией (НС). ИМ был установлен на основании положительных маркеров некроза миокарда (тропонин I и креатинфосфокиназа фракция MB), при отрицательных маркерах выставлялась НС [9, 10]. Таким образом, у 62 (71 %) мужчин диагностирован ИМ, а у 15 (19 %) — НС.

Всем пациентам проведено детальное объективное и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 918н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Экст-

ренная коронароангиография выполнена на аппаратах «Artis Zee Floor» («Siemens Healthcare GmbH», Германия) и «Infinix CF-i/SP» («Toshiba», Япония) посредством правого или левого трансрадиального или бедренного доступа с использованием контрастного вещества (ультравист, оптирей) под местной анестезией 2 % лидокаина. Стенозы ≥ 75 % и окклюзии (100 % сужение) диагностировались на крупных КА (правой и левой) и их ветвях (задняя межжелудочковая ветвь, передняя межжелудочковая, огибающая, диагональная артерии). Для проведения более детального анализа по клинко-коронароангиографическим критериям нами были выделены 4 группы пациентов: 1) НС со стенозом < 75 %, 2) НС со стенозом ≥ 75 %, 3) ИМ со стенозом < 75 % и 4) ИМ со стенозом ≥ 75 % [11].

Все обследованные получали в стационаре медикаментозную терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи (антиагреганты, антикоагулянты, антигипертензивные препараты, статины).

Диагностика ФР ХНИЗ проводилась на основании Российских национальных рекомендаций [12]. В исследовании анализировались абдоминальное ожирение (увеличение окружности талии > 94 см), содержание общего ХС $> 5,0$ ммоль/л, ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л, триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, гликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, наличие нарушенной толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия.

О наличии артериальной гипертензии при измерении артериального давления медицинским работником свидетельствовало повышение $\geq 140/90$ мм рт. ст. на двух или более визитах при 2-кратном измерении, а также нормальные значения артериального давления при приеме антигипертензивных препаратов. При измерении артериального давления соблюдались условия и техника измерения, изложенные в Российских национальных рекомендациях [12].

Уровень триглицеридов в сыворотке крови определяли с помощью энзиматического колориметрического метода (GPO-PAP), общего холестерина и ХС ЛПВП — с использованием гомогенного энзиматического колориметрического метода, концентрацию ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда (ХС ЛПНП = триглицериды/2,2 ммоль/л), индекс атерогенности рассчитывали по формуле Климова: (общий ХС — ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП.

Исследование носило характер сплошного, одномоментного, когортного. Критерии исключения: установленный диагноз сахарного диабета и реваскуляризация миокарда в анамнезе. Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской

декларацией и одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, от всех обследованных получено информированное согласие на участие в исследовании.

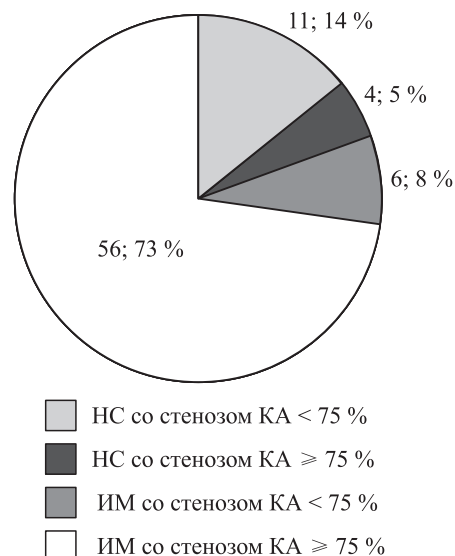
Статистическая обработка проводилась с использованием лицензионного пакета прикладных программ SPSS 22,0. Количественные и порядковые данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$). Межгрупповые различия оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Качественные данные представлены абсолютным количеством больных (n) и их процентными долями (%). Для изучения межгрупповых различий по качественным показателям применяли критерий Пирсона, при частоте появления признака менее 5 использовали точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязи показателей проведен непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Рассчитывались отношение шансов (ОШ) и его 95%-й доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным коронароангиографии, у больных с острым коронарным синдромом чаще диагностирован ИМ со стенозом $\geq 75\%$, реже – НС с поражением КА $< 75\%$. В 5 % случаев зарегистрированы НС с коронарным стенозом $\geq 75\%$ (рисунок).

При анализе структуры данных коронароангиографии в зависимости от исхода острого коронарного синдрома установлено, что стенозы КА $\geq 75\%$ при ИМ встречаются достоверно чаще, чем при НС ($p = 0,0$) – соответственно в 93 % (56 человек) и в 7 % (4 пациента) случаев, ОШ = 25,7 (95 % ДИ [6,2; 106,3]). Полученные данные подтверждают тесную связь коронарного стеноза с развитием ИМ, что согласуется с результатами крупного исследования [12].

Исследование частоты встречаемости биологических ФР ХНИЗ в общей массе обследованных показало, что более половины мужчин имеют артериальную гипертензию, дислипидемию, абдоминальное ожирение. Чаще всего, у 8 из 10 больных с острым коронарным синдромом (79 %), встречается артериальная гипертензия. Повышение содержания ХС ЛПНП, общего ХС и индекса атерогенности наблюдается в 73, 67 и 70 % случаев соответственно. Абдоминальное ожирение установлено у 2/3 обследованных (63 %), увеличение концентрации триглицеридов и снижение уровня ХС ЛПВП – соответственно у 38 и 18 %



Структура клинко-коронароангиографических данных у мужчин с острым коронарным синдромом

пациентов. Несмотря на то, что мы исключали из исследования пациентов с сахарным диабетом, гипергликемия натощак была выявлена у 16 % мужчин.

При анализе липидного профиля пациентов установлено, что в общей массе обследованных концентрация общего ХС составила $5,6 \pm 0,3$ ммоль/л, ХС ЛПНП – $3,5 \pm 0,1$ ммоль/л, ХС ЛПВП – $1,2 \pm 0,0$ ммоль/л. При делении больных на 4 группы в зависимости от клинко-коронароангиографического варианта острого коронарного синдрома выявлено, что содержание общего ХС в группе 2 ($6,5 \pm 0,5$ ммоль/л) выше, чем в группе 3 ($5,0 \pm 0,3$ ммоль/л; $p = 0,04$), уровень ХС ЛПНП в группе 4 ($3,5 \pm 0,1$ ммоль/л) выше, чем в группе 1 ($3,2 \pm 0,3$ ммоль/л; $p = 0,02$). А концентрация ХС ЛПВП в группе 4 ($1,2 \pm 0,03$ ммоль/л) ниже, чем в группе 2 ($1,5 \pm 0,1$ ммоль/л; $p = 0,01$). Кроме того, получена достоверная корреляция между наличием стеноза КА $\geq 75\%$ и частотой повышения ХС ЛПНП у мужчин ($r_s = 0,25$; $p = 0,03$).

Согласно современным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, целевой уровень ХС ЛПНП для больных с очень высоким риском по шкале SCORE должен быть $< 1,8$ ммоль/л [12]. Такую концентрацию ХС ЛПНП имели лишь 4 % ($n = 3$) обследованных, у всех этих больных диагностирован ИМ со стенозом $\geq 75\%$ (диагноз ИМ поставлен впервые, статины ранее они не получали). Среди пациентов, которые не имели целевого уровня ХС ЛПНП, 34 % ($n = 25$) мужчин (возраст $54,6 \pm 1,4$ года) ранее имели приступы стенокардии напряжения, и из

них лишь один пациент регулярно принимал статины. В остальных 66 % случаев ($n = 49$, возраст $59,3 \pm 1,7$ года) приступ загрудинной боли случился впервые ($p = 0,03$).

Индекс атерогенности в общей группе больных составил $3,5 \pm 0,1$. При ИМ со стенозом ≥ 75 % частота его повышения >3 была больше ($n = 44$; 78%), чем при ИМ со стенозами <75 % ($n = 2$; 33 %; $p = 0,03$) (ОШ = 8; 95 % ДИ [1,3; 49,4]) и при НС со стенозами <75 % ($n = 5$; 45 %; $p = 0,03$) (ОШ = 4,8; 95 % ДИ [1,2; 18,7]). Надо отметить, что все пациенты с НС со стенозом ≥ 75 % имели повышенный уровень ХС ЛПНП ($4,3 \pm 0,4$ ммоль/л) и нормальное содержание ХС ЛПВП ($1,5 \pm 0,1$ ммоль/л), а индекс атерогенности был увеличен только в 50 % случаев и достоверно по частоте повышения не отличался от остальных сравниваемых групп. При корреляционном анализе выявлена ассоциация индекса атерогенности > 3 с наличием коронарного стеноза ≥ 75 % ($r_s = 0,33$; $p = 0,003$) и ИМ ($r_s = 0,25$; $p = 0,03$).

Содержание триглицеридов для всей группы обследованных составило $1,6 \pm 0,08$ ммоль/л. Степень и частота повышения концентрации триглицеридов были сопоставимы при различных клиничко-коронароангиографических вариантах острого коронарного синдрома.

В исследовании D.E. Platt et al. продемонстрирована взаимосвязь наличия стеноза ≥ 50 % в крупных КА с гиперхолестеринемией, повышением содержания ХС ЛПНП и снижением концентрации ХС ЛПВП, а также гемодинамически значимых сужений с повышением индекса атерогенности по Castelli 1 [13]. Полученные нами данные согласуются с выводами авторов обсуждаемой работы. Однако мы обнаружили ассоциацию повышения уровня ХС ЛПНП и индекса атерогенности по Климову с более тяжелым сужением КА (стеноз на 75 % и более) и с развитием ИМ у мужчин с острым коронарным синдромом. Таким образом, модификационный вариант индекса атерогенности по Климову может являться значимым маркером тяжелого сужения крупных КА.

Объем талии во всей группе обследованных составил $100,7 \pm 1,6$ см. При сравнении качественных и количественных характеристик абдоминального ожирения в выделенных группах пациентов с острым коронарным синдромом достоверных различий не получено. Содержание глюкозы плазмы натощак равнялось $5,4 \pm 0,1$ ммоль/л. У лиц с ИМ показана более высокая концентрация глюкозы плазмы натощак при стенозах ≥ 75 % ($5,4 \pm 0,1$ ммоль/л), чем при стенозах <75 % ($4,8 \pm 0,1$ ммоль/л; $p = 0,03$). Гипергликемия отмечена только в 1-й и 4-й группах.

Об ассоциации гипергликемии с тяжестью поражения КА свидетельствует корреляционная связь наличия окклюзии КА с уровнем глюкозы плазмы натощак ($r_s = 0,25$; $p = 0,04$). Данные результаты демонстрируют роль гипергликемии в формировании более значимых стенозов КА независимо от клинического варианта острого коронарного синдрома и в целом отражают сформированное представление о значении гипергликемии в атерогенезе [14].

Систолическое артериальное давление в общей когорте больных составило 157 ± 2 мм рт. ст., диастолическое – 93 ± 1 мм рт. ст. Установлено, что мужчины при ИМ со стенозами ≥ 75 % и НС со стенозами ≥ 75 % имеют более высокое диастолическое артериальное давление (94 ± 2 и 100 ± 3 мм рт. ст. соответственно) по сравнению с лицами с ИМ при стенозе КА <75 % (85 ± 4 мм рт. ст.; $p = 0,05$ и $p = 0,04$ соответственно).

При сопоставлении данных коронароангиографии с количеством одновременно присутствующих у пациента ФР ХНИЗ выявлено, что процент максимального стеноза КА при сочетании более трех ФР ХНИЗ более выражен ($89,3 \pm 3,5$ %), чем при одном-двух ФР ХНИЗ ($78,5 \pm 4,8$ %; $p = 0,01$). Кроме того, окклюзии КА встречаются чаще при одновременно установленных более трех ФР ХНИЗ ($n = 24$; 60 %), чем при одном-двух ФР ХНИЗ ($n = 11$; 31 %; $p = 0,01$), при этом шанс окклюзии КА в 3,5 раза выше при сочетании более трех ФР ХНИЗ (ОШ = 3,3, 95 % ДИ [1,3; 8,5]). Также получена корреляция наличия окклюзии КА с одновременным присутствием более трех ФР ХНИЗ ($r_s = 0,29$; $p = 0,01$). Эти данные можно расценивать как эффект «взаимного отягощения» ФР ХНИЗ при остром коронарном синдроме, приводящий к более тяжелым поражениям КА.

ВЫВОДЫ

1. Развитие инфаркта миокарда у мужчин с острым коронарным синдромом и сужением КА на 75 % и более связано с повышением уровня общего ХС, ХС ЛПНП и индекса атерогенности по Климову.

2. Наличие у мужчин стеноза венечных артерий на 75 % и более при остром коронарном синдроме независимо от клинического варианта (НС или ИМ) ассоциировано со снижением содержания ХС ЛПВП, повышением диастолического артериального давления и сочетанием трех и более биологических ФР ХНИЗ.

3. У мужчин с острым коронарным синдромом установлена прямая взаимосвязь наличия окклюзии КА с гипергликемией натощак и сочетанием трех и более биологических ФР ХНИЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wei Y., Qi B., Xu J., Zhou G., Chen S., Ouyang P., Liu S. Age- and sex-related difference in lipid profiles of patients hospitalized with acute myocardial infarction in East China // *J. Clin. Lipidol.* 2014. Vol. 8, N 6. P. 562–567.
2. Ji M.S., Jeong M.H., Ahn Y.K., Kim Y.J., Chae S.C., Hong T.J., Seong I.W., Chae J.K., Kim C.J., Cho M.C., Rha S.W., Bae J.H., Seung K.B., Park S.J. Impact of low level of high-density lipoprotein-cholesterol sampled in overnight fasting state on the clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (difference between ST-segment and non-ST-segment-elevation myocardial infarction) // *J. Cardiol.* 2015. Vol. 65, N 1. P. 63–70.
3. Ahmadi A., Leipsic J., Feuchtner G., Gransar H., Kalra D., Heo R., Achenbach S., Andreini D., Al-Mallah M., Berman D.S., Budoff M., Cademartiri F., Callister T.Q., Chang H.J., Chinnaiyan K., Chow B., Cury R.C., Delago A., Gomez M.J., Hadamitzky M., Hausleiter J., Hindoyan N., Kaufmann P.A., Kim Y.J., Lin F., Maffei E., Pontone G., Raff G.L., Shaw L.J., Villines T.C., Dunning A., Min J.K. Is metabolic syndrome predictive of prevalence, extent, and risk of coronary artery disease beyond its components? Results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcome: an international multicenter registry (CONFIRM) // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 3. P. e0118998.
4. González-Pacheco H., Vargas-Barrón J., Vallejo M., Piña-Reyna Y., Altamirano-Castillo A., Sanchez-Tapia P., Martinez-Sanchez C. Prevalence of conventional risk factors and lipid profiles in patients with acute coronary syndrome and significant coronary disease // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2014. Vol. 10. P. 815–823.
5. Li Z., Tao Y., Huang J., Wang Q., Zhang D.H., Wu X.Y. The characteristics of high density lipoprotein cholesterol and the relationship between high density lipoprotein cholesterol and the severity of coronary artery lesions in young men with acute myocardial infarction // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013. Vol. 93, N 19. P. 1458–1462.
6. Zhu L., Lu Z., Ouyang X., Yang Y., Feng Y., Li P., Ye W., Zhang X., Song Y. Plasma lipoprotein(a) levels are associated with the severity of coronary heart disease in Han Chinese people // *Turk. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 46, N 4. P. 1033–1041.
7. Lu Y., Zhou S., Dreyer R.P., Caulfield M., Spatz E.S., Geda M., Lorenze N.P., Herbert P., D'Onofrio G., Jackson E.A., Lichtman J.H., Bueno H., Spertus J.A., Krumholz H.M. Sex differences in lipid profiles and treatment utilization among young adults with acute myocardial infarction: Results from the VIRGO study // *Am. Heart J.* 2017. Vol. 183. P. 74–84.
8. Koju R., Humagain S., Khanal K. Association of cardiovascular risk factors and coronary artery lesion among coronary artery disease patients // *Kathmandu Univ. Med. J.* 2014. Vol. 12, N 46. P. 137–140.
9. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015 // *Рос. кардиол. журн.* 2016. № 3. С. 9–63.
10. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 // *Рос. кардиол. журн.* 2018. № 5. С. 103–158.
11. Коков С.Л. Лучевая диагностика болезни сердца и сосудов: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 688 с.
12. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // *Рос. кардиол. журн.* 2018. № 6. С. 7–122.
13. Platt D.E., Ghassibe-Sabbagh M., Youhanna S., Hager J., Cazier J.B., Kamatani Y., Salloum A.K., Haber M., Romanos J., Doueihy B., Mouzaya F., Kibbani S., Sheite H., Deeb M.E., Chammas E., El Bayeh H., Khazen G., Gauguier D., Zalloua P.A., Abchee A.B. Circulating lipid levels and risk of coronary artery disease in a large group of patients undergoing coronary angiography // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2015. Vol. 39, N 15. P. 22.
14. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // *Рос. кардиол. журн.* 2014. № 3. С. 7–61.

**BIOLOGICAL RISK FACTORS FOR CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES IN MEN
WITH VARIOUS CLINICAL AND CORONARY ANGIOGRAPHIC VARIANTS
OF ACUTE CORONARY SYNDROME**

M.V. Strelnikova^{1,2}, A.V. Sineglazova²

¹*Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
454000, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70*

²*South-Ural State Medical University of Minzdrav of Russia
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64*

Purpose of the study was to evaluate the features of biological risk factors for chronic non-infectious diseases in various clinical forms and coronary angiography manifestations of acute coronary syndrome in men. **Material and methods.** 77 men with acute coronary syndrome (62 patients with myocardial infarction (MI) and 15 with unstable angina (UA)) were examined. The biological risk factors of chronic non-communicable diseases (RF CNCD) have been investigated: abdominal obesity, dyslipidemia, arterial hypertension, hyperglycemia. All patients underwent emergency coronary angiography. **Results.** It has been established that in patients with MI with stenosis of the coronary arteries (CA) $\geq 75\%$, the level of low-density lipoproteins is higher than in UA with CA stenosis $< 75\%$, and the concentration of high-density lipoproteins is lower than in UA with stenosis $\geq 75\%$. In MI with stenosis of CA $\geq 75\%$, the frequency of occurrence of atherogenic index > 3 is higher than with MI with stenosis of CA $< 75\%$ and UA with stenosis of CA $< 75\%$. When analyzing the carbohydrate metabolism, it was found that in patients with MI with stenosis $\geq 75\%$, the fasting plasma glucose level has higher than in infarction with narrowing of the CA $< 75\%$, moreover, a direct correlation is shown between the presence of hyperglycemia and the occurrence of CA occlusion. The level of diastolic blood pressure in patients with stenosis $\geq 75\%$ and myocardial infarction with stenosis $\geq 75\%$ is higher than in patients with congenital stenosis with CA $< 75\%$. With a combination of three or more risk factors, a more significant percentage of stenosis and an increase in the frequency of occlusion of spacecraft is established than with one or two risk factors. **Conclusion.** Heavier clinical and coronary angiographic variants of acute coronary syndrome were diagnosed in men with risk factors such as hypercholesterolemia, increased low-density lipoprotein content and atherogenic index, decreased high-density lipoprotein concentration, fasting hyperglycemia and increased diastolic blood pressure. The chance of CA occlusion significantly increased when combining three or more biological RF CNCD.

Keywords: acute coronary syndrome, coronary artery stenosis, occlusion, biological risk factors for chronic non-communicable diseases.

*Статья поступила 13 февраля 2019 г.,
принята в печать 18 марта 2019 г.*

**АССОЦИАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ПОТРЕБЛЕНИЯ
ПРОСТЫХ УГЛЕВОДОВ****С.В. Мустафина, Г.И. Симонова, В.И. Облаухова, А.К. Кунцевич, Ю.И. Рагино,
Л.В. Щербакова, О.Д. Рымар***НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования – изучить показатели метаболических факторов риска терапевтических заболеваний у лиц с различными уровнями потребления простых углеводов, в том числе сахаросодержащих безалкогольных напитков (ССБН). **Материал и методы.** Обследовано население 45–69 лет двух районов г. Новосибирска – 9360 человек, в том числе 4266 мужчин и 5094 женщины. После исключения лиц с сахарным диабетом в анализ включены 8096 респондентов: 3699 мужчин и 4397 женщин. Оценку питания проводили с использованием полуконтролируемого кросс-секционного эпидемиологического исследования фактического питания получены данные о высоком содержании простых сахаров при низком потреблении общих углеводов. При сравнении уровней потребления основных нутриентов (г/сут) в рационах питания между мужчинами и женщинами при стандартизации по калорийности отмечено, что у мужчин выше содержание жирового, белкового компонентов рациона питания, общих углеводов, а у женщин – простых сахаров. В сибирской популяции 67,9 % обследованных употребляют ССБН в объеме 200 мл чаще одного раза в три месяца. Оценка метаболического статуса индивидов в нашем исследовании показала, что в группе более частого потребления ССБН (оба пола) больше лиц с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и частота абдоминального ожирения. Высокий уровень потребления простых углеводов и ССБН на фоне низкого потребления общих и сложных углеводов является маркером нездоровой диеты. Рекомендации по увеличению потребления сложных углеводов с одновременным снижением потребления простых сахаров, в том числе и ССБН, являются необходимой мерой для снижения риска метаболических нарушений в сибирской популяции.

Ключевые слова: метаболический синдром, простые углеводы, сладкие безалкогольные напитки, атеросклероз.

В настоящее время население России, как и многих других стран, активно потребляет простые углеводы, в том числе и газированные напитки. Проблема влияния на здоровье потребления саха-

росодержащих безалкогольных напитков (ССБН) в последнее время все больше привлекает внимание диетологов и врачей различных специальностей, как отечественных, так и зарубежных.

Мустафина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, с.н.с. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, зав. центром лечебного и профилактического питания, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Симонова Галина Ильинична – проф., д-р мед. наук, г.н.с., e-mail: g.simonova2019@gmail.com; yu.p.nikitin@gmail.com

Облаухова Вероника Игоревна – м.н.с. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: Nikamedicine@mail.ru

Кунцевич Александр Константинович – канд. биол. наук, с.н.с. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, akkun2006@rambler.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ragino@mail.ru

Щербакова Лилия Валерьевна – с.н.с. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: 9584792@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна – д-р мед. наук, зав. лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: ogyumar23@gmail.com

Пристальное внимание уделяется возможной связи частого потребления сладких напитков с развитием ожирения, сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома (МС), атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [1–3].

Поддержание энергетического равновесия имеет большое значение для сохранения нормальной массы тела и обеспечения оптимального поступления питательных веществ [4]. В современном мире потребление свободных сахаров, особенно в форме ССБН, увеличивает суточную калорийность питания и может снижать уровень потребления пищевых продуктов, содержащих более адекватные с питательной точки зрения калории, приводя к нездоровому питанию, прибавке веса и повышению риска развития хронических неинфекционных заболеваний [5–7]. Как показано в недавнем анализе литературных данных, представленных 75 странами, потребление ССБН продолжает расти во всем мире: с 9,5 галлона (около 36 литров) на человека в год в 1997 г. до 11,4 галлона (около 43 литров) в 2010 г. [1]. В США в 2011–2014 гг. около 5 из 10 взрослых (49 %) пили ССБН каждый день. В среднем взрослые потребляют 145 килокалорий за счет ССБН каждый день [8]. Такой значительный рост доли калорийных напитков в западной диете поставил вопрос о возможной связи этих напитков с нарушениями метаболического обмена. Споры о том, существует ли связь между частым потреблением сладких газированных напитков с ожирением, ведутся до сих пор, хотя имеются данные эпидемиологических и интервенционных исследований, что избыточная калорийность напитков в рационе питания может являться фактором, который влияет на увеличение массы тела [9]. В 2015 г. ВОЗ рекомендовала снизить уровень потребления свободных сахаров менее 10 % от общей калорийности потребляемых продуктов как взрослыми, так и детьми, а также предлагает дальнейшее снижение уровня потребления свободных сахаров до менее 5 % [10].

Сладкие напитки, такие как безалкогольные газированные напитки и фруктовые соки, содержат большое количество легко усваиваемых сахаров и могут способствовать увеличению веса, развитию метаболического синдрома и повышению риска развития сахарного диабета 2 типа. Однако пока не ясно, в какой мере эти положения справедливы в отношении россиян, в отечественной литературе данному вопросу посвящены единичные исследования, касающиеся в основном детей, подростков и лиц молодого возраста [11, 12].

Цель исследования — изучить показатели кардиометаболических факторов риска у лиц с раз-

личным уровнем потребления простых углеводов, в том числе сахаросодержащих безалкогольных напитков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2003–2005 гг. проведено эпидемиологическое обследование населения 45–69 лет г. Новосибирска (международный проект НАРИЕЕ «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование», принципиальные исследователи в Новосибирском центре — проф. С.К. Малыгина, акад. РАН Ю.П. Никитин). Обследовано население Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска — 9360 человек, в том числе 4266 мужчин и 5094 женщины. Проведена обработка данных 8096 респондентов: 3699 мужчин и 4397 женщин. Средний возраст обследованных составил 57,6 года. В анализ не включались результаты обследований лиц с ранее установленным сахарным диабетом 1 и 2 типа, а также с впервые выявленным уровнем глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л.

Оценку питания проводили с использованием полуквантитативного частотного вопросника Food Frequency Questionnaire (FFQ). По частоте потребления ССБН обследуемые разделены на две группы: потребляющие ССБН в объеме 200 мл реже одного раза в три месяца и те, кто потребляет ССБН в объеме 200 мл 1 раз в 3 месяца и чаще. Суточная энергоценность рационов питания оценивалась в килокалориях. Курящими считались лица, регулярно выкуривающие не менее одной сигареты (папиросы) в день или периодически выкуривающие меньше одной сигареты (папиросы) в день. К некурящим относились респонденты, курившие в прошлом и никогда не курившие.

Артериальное давление (АД) измеряли трехкратно тонометром Omron M-5-I («Omron Healthcare Co. Ltd», Япония) на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалами 2 мин между измерениями, регистрировали среднее значение трех измерений. Артериальную гипертензию диагностировали по дефинициям МС при уровнях систолического артериального давления (САД) ≥ 130 мм рт. ст. или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 85 мм рт. ст., а также у лиц, имеющих нормальные значения АД на фоне приема гипотензивных препаратов в течение последних двух недель до настоящего обследования.

Окружность талии измеряли в середине расстояния между краем нижнего ребра и верхним гребнем подвздошной кости сантиметровой лентой с точностью до 1 см. Рост измеряли стоя,

без верхней одежды и обуви, на стандартном ростомере. Массу тела определяли без верхней одежды и обуви на стандартных рычажных весах, прошедших метрологический контроль, точность измерения составляла 0,1 кг. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)}/\text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$. Длительность физической активности (спорт, игры, быстрая ходьба) оценивалась в количестве часов в неделю.

Биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (зав. лабораторией д.м.н., проф., чл.-корр. РАН Ю.И. Рагино). Для биохимического исследования кровь брали из локтевой вены вакутейнером в положении сидя, натощак. Содержание глюкозы сыворотки крови натощак в концентрации глюкозы плазмы натощак (ГПН) пересчитывали по формуле: $\text{ГПН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки натощак (ммоль/л)}$ (EASD, 2005 г.).

Статистическая обработка результатов включала создание базы данных, автоматизированную проверку качества подготовки информации, статистический анализ. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента (*t*) при наличии двух групп; для сравнения качественных признаков применяли метод Пирсона (χ^2). Сравнение двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением проведено с помощью критерия Манна – Уитни. Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины (*n*, %), а также как ($M \pm \sigma$), где *M* – среднее арифметическое значение; σ – стандартное отклонение. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$, очень значимые при $p < 0,01$, высоко значимые при $p < 0,001$.

Для оценки связи факторов риска с МС использовали метод логистической регрессии. Построена мультивариантная модель, где зависимой переменной являлся МС (использованы критерии ВНОК, 2009), независимыми – возраст, пол, курение, потребление ССБН, ИМТ, физическая активность и энергетическая ценность рационов питания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Получены данные о высоком абсолютном содержании (г/сут) в суточных рационах питания мужчин и женщин г. Новосибирска 45–69 лет общего жира и простых сахаров при низком потреблении общих углеводов (табл. 1). Сопоставление структуры питания мужчин и женщин г. Новосибирска относительно рекомендаций экспертов ВОЗ показало высокую долю общего жира, простых сахаров при низком содержании общих углеводов в рационах. При сравнении структуры питания между мужчинами и женщинами при стандартизации по калорийности отмечено, что у мужчин выше содержание жирового компонента рациона питания, а у женщин – простых сахаров.

Энергоценность рациона у мужчин составила $2708 \pm 818,0$ ккал/день, у женщин – 2332 ± 676 ккал/день, среднесуточная энергоценность общих углеводов – 1048 ккал/день (38,7 % от суточной энергоценности) и 924 ккал/день (39,6 % от суточной энергоценности) соответственно. Что касается доли потребления общих углеводов в суточной энергоценности рационов, то в сибирской популяции этот показатель значительно ниже рекомендуемого ВОЗ, а также существенно ниже, чем в других европейских странах-участницах международного проекта НАРПЕЕ. Энергоценность сложных углеводов составила 512 ккал/день (18,9 % от суточной энергоценности) у мужчин и 418 ккал/день (17,9 % от суточной энергоценности) – у женщин. За

Таблица 1

Средний уровень и структура потребления основных нутриентов в рационах питания мужчин и женщин г. Новосибирска, стандартизация по калорийности

Нутриент	Мужчины		Женщины	
	г/сут	% от суточной энергии рациона питания	г/сут	% от суточной энергии рациона питания
Общий белок	90 ± 30	14 ± 2	$79 \pm 26^*$	14 ± 2
Общий жир	131 ± 47	45 ± 6	$112 \pm 42^*$	44 ± 7
Общие углеводы	247 ± 75	39 ± 7	$232 \pm 77^*$	42 ± 7
Простые сахара	96 ± 42	15 ± 5	$103 \pm 46^*$	18 ± 5

* Отличие от величины соответствующего показателя мужчин статистически значимо при $p < 0,0001$.

Таблица 2

**Некоторые показатели метаболического статуса у лиц обоего пола 45–69 лет
с разным уровнем потребления простых углеводов и ССБН**

Показатель	Уровень потребления простых углеводов			Уровень потребления ССБН		
	I квартиль 74,3 ± 15,1 (n = 2024)	IV квартиль 189,9 ± 38,8 (n = 2024)	p	I квартиль 4,4 ± 0,06 (n = 2604)	IV квартиль 156,2 ± 125,9 (n = 2458)	p
Окружность талии, см	92,2 ± 12,9	91,6 ± 11,9	0,649	91,7 ± 12,71	91,96 ± 12,21	1,000
САД, мм рт. ст.	146,3 ± 25,4	140,8 ± 23,8	0,001	145,7 ± 25,42	141,08 ± 23,3	0,001
ДАД, мм рт. ст.	91,7 ± 13,3	89,1 ± 13,3	0,001	90,2 ± 13,53	90,1 ± 12,98	1,000
Содержание глюкозы в крови, ммоль/л	5,62 ± 0,58	5,62 ± 0,57	1,000	5,59 ± 0,58	5,63 ± 0,56	0,445
Содержание ТГ в крови, мг/дл	1,43 ± 0,7	1,42 ± 0,61	1,000	1,43 ± 0,65	1,45 ± 0,65	1,000
Содержание ХС ЛПВП в крови, ммоль/л	1,57 ± 0,4	1,50 ± 0,4	0,009	1,59 ± 0,34	1,57 ± 0,34	0,085
Содержание ХС ЛПНП в крови, ммоль/л	3,98 ± 1,13	4,02 ± 1,06	1,000	3,9 ± 1,11	4,1 ± 1,18	0,057

Примечание. ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

счет простых углеводов мужчины получают в среднем 512 ккал/день (18,9 % от суточной энергоценности), женщины – 500 ккал/день (21,4 % от суточной энергоценности). Энергоценность ССБН в мужской выборке в среднем составила 26,5 ± 44,1 ккал/день (1,0 % от суточной энергоценности), в женской – 30,9 ± 47,5 ккал/день, $p < 0,0001$ (1,3 % от суточной энергоценности). Следовательно, уровни потребления и доля простых сахаров, включая ССБН, в суточной энергоценности рационов питания населения 45–69 лет Новосибирска очень высоки.

В табл. 2 представлены некоторые метаболические характеристики у лиц обоего пола 45–69 лет с разным уровнем потребления простых углеводов и ССБН. Логически оправданных ассоциаций не выявлено, что, на наш взгляд, обусловлено весьма низким уровнем потребления общих углеводов в сибирской популяции в ана-

лизируемый период времени. ССБН составляли лишь 1,0–1,3 % от суточной энергоценности рационов.

По нашим данным, 67,9 % обследованных 45–69 лет употребляют ССБН чаще одного раза в три месяца, в том числе 30,2 % – мужчины и 37,7 % – женщины. Установлено, что мужчины, которые потребляют сладкие напитки чаще одного раза в три месяца, моложе (57,1 ± 6,9 года), имеют более высокий уровень калорийности питания и ХС ЛПНП, чем мужчины, которые потребляют ССБН реже одного раза в три месяца (60,3 ± 6,9 года). Женщины, которые потребляют сладкие напитки чаще одного раза в три месяца, также моложе (56,4 ± 6,9 года) женщин, в рационе которых ССБН появляются реже (60,8 ± 6,6 года), имеют более высокую калорийность питания, ИМТ, меньшие САД и содержание ХС ЛПВП (табл. 3). В табл. 3

Таблица 3

**Нутриентный состав и энергоценность суточного рациона у мужчин и женщин 45–69 лет
с разным уровнем потребления ССБН, М ± m**

Нутриент	Мужчины потребляют ССБН			Женщины потребляют ССБН		
	реже 1 раз/мес. (n = 1256)	чаще 1 раз/мес. (n = 2443)	p	реже 1 раз/мес. (n = 1346)	чаще 1 раз/мес. (n = 3051)	p
Белки, г/день	90,5 ± 31,8	104,6 ± 33,7	0,0001	76,2 ± 25,7	90,7 ± 29,0	0,0001
Жиры, г/день	116,0 ± 41,5	136,1 ± 46,8	0,0001	102,1 ± 35,5	119,9 ± 39,1	0,0001
Общие углеводы, г/день	236,6 ± 79,2	274,9 ± 81,2	0,0001	211,3 ± 65,4	238,9 ± 74,1	0,0001
Сложные углеводы, г/день	120,5 ± 36,9	131,8 ± 41,7	0,0001	101,2 ± 36,3	105,8 ± 37,9	0,0001
Простые углеводы, г/день	110,9 ± 40,3	135,9 ± 48,9	0,0001	109,4 ± 41,5	132,1 ± 48,2	0,0001
ССБН, мл/день	4,4	81,99 ± 107,84	0,0001	4,4	86,94 ± 104,9	0,0001
ЭЦ, ккал/день	2439,2 ± 724,8	2847,6 ± 828,7	0,0001	2098,1 ± 602,2	2435,3 ± 681,7	0,0001
ЭЦ напитков, ккал/день	2,0 ± 0,0	39,1 ± 49,8	0,0001	1,2 ± 0,0	37,5 ± 47,9	0,0001

Таблица 4

Частота некоторых метаболических характеристик у лиц с разным уровнем потребления ССБН, %

Показатель	Мужчины			Женщины			Оба пола		
	реже 1 раз/мес.	чаще 1 раз/мес.	<i>p</i>	реже 1 раз/мес.	чаще 1 раз/мес.	<i>p</i>	реже 1 раз/мес.	чаще 1 раз/мес.	<i>p</i>
Окружность талии	43,1	43,8	0,68	76,6	77,8	0,38	60,4	62,7	0,05
АД	76,4	73,7	0,08	74,2	71,1	0,03	75,2	72,2	0,001
ТГ	21,7	22,1	0,82	26,8	27,9	0,47	24,4	25,3	0,37
ХС ЛПВП	3,7	3,4	0,63	10,6	11,3	0,50	7,3	7,8	0,42
ХС ЛПНП	75,2	78,8	0,01	86,1	86,5	0,74	80,9	83,1	0,01
ГПН	20,9	21,6	0,60	18,6	18,8	0,88	19,7	20,1	0,70
МС	35,9	36,7	0,66	61,7	62,2	0,72	49,3	50,9	0,18

Примечание. Согласно критериям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г., окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин; АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.; содержание ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин, ХС ЛПНП более 3 ммоль/л, ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л.

представлены убедительные данные о том, что при высоком (82–87 мл/день у мужчин и женщин соответственно) содержании ССБН в рационах питания статистически значимо выше потребление простых сахаров.

Проанализировано употребление ССБН в различные месяцы года. Разбивка по месяцам проводилась с использованием данных Гидрометцентра России: в период с мая по октябрь среднемесячная температура воздуха выше 10 °С, с ноября по апрель – менее 3 °С [13]. Установлено, что население употребляет ССБН в большем количестве в период с мая по октябрь. Причем женщины в целом предпочитают фруктовые соки, а мужчины – газированные ССБН (101,4 и 70,4 мл, 24,2 и 42,9 мл соответственно).

Анализ полученных данных показал, что у мужчин и лиц обоего пола в подгруппе более

частого потребления ССБН больше частота повышенного уровня ХС ЛПНП. У лиц обоего пола в группе более частого потребления ССБН значимо выше частота абдоминального ожирения (табл. 4). Нелогично большие частоты АД ($\geq 130/85$ мм рт. ст.) у женщин и у лиц обоего пола в подгруппе с уровнем потребления ССБН реже одного раза в месяц могут быть связаны как с очень невысокой долей ССБН (около 1 %) в суточной энергоценности рационов питания, так и с наличием других вмешивающихся факторов, влияющих на величину АД, которые не рассматривались в данной работе.

В табл. 5 представлена мультивариантная логистическая модель, где зависимой переменной является МС (согласно критериям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г.), независимыми переменными – возраст,

Таблица 5

Относительный риск развития МС (результаты многофакторного анализа)

Показатель	Отношение шансов (95%-й доверительный интервал (ДИ))	
	Мужчины	Женщины
Возраст, на 1 год	1,033 (1,018–1,048)	1,066 (1,053–1,077)
ССБН:		
реже одного раза в месяц	1,0	1,0
один раз в месяц и чаще	0,960 (0,780–1,183)	1,262 (1,066–1,494)
Курение:		
не курят	1,0	1,0
курят	0,913 (0,753–1,108)	0,962 (0,756–1,223)
ИМТ, на 1 кг/м ²	1,800 (1,731–1,872)	1,332 (1,306–1,358)
Занятие спортом, на 1 час в неделю	0,989 (0,975–1,004)	0,996 (0,982–1,011)
Энергетическая ценность, на 1 ккал	1,001 (0,999–1,002)	0,999 (0,999–1,0001)

пол, курение, потребление ССБН, ИМТ, физическая активность и энергетическая ценность питания. У мужчин повышение риска МС связано с увеличением возраста и ИМТ, но, в отличие от женщин, не ассоциировано с употреблением ССБН. Такие факторы риска, как курение, занятие спортом, энергетическая ценность продуктов, не связаны с риском развития МС как у мужчин, так и у женщин (см. табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами получены данные о несбалансированном типе питания популяционной выборки 45–69 лет г. Новосибирска, высоком содержании в суточных рационах питания общего жира, простых сахаров при низком потреблении общих углеводов. Сопоставление структуры питания мужчин и женщин г. Новосибирска относительно рекомендаций экспертов ВОЗ показало высокую долю общего жира, простых сахаров при низком содержании общих углеводов в рационах. Выявлены гендерные различия в структуре питания при стандартизации по калорийности: так, у мужчин больше содержание жирового, белкового компонентов рациона питания, общих углеводов, а у женщин — простых сахаров (см. табл. 1).

Данное исследование показало, что более половины жителей г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет (67,9 %) потребляют ССБН чаще одного раза в три месяца. Сопоставимые данные получены в исследовании Р.А. Ханферьян с соавт., которое проводилось на всей территории РФ. Авторы обнаружили, что частота потребления ССБН населением, проживающим в различных федеральных округах, примерно одинакова (опрошено 11 860 человек в возрасте 12–60 лет). С той или иной частотой потребляет ССБН от 55,5 до 67,3 % населения, при этом 18,1–20,9 % анкетированных лиц — не чаще 1–3 раза в месяц, а 1,3 % обследованных (от 0,3 % в Северо-Западном до 3,9 % в Южном федеральном округе) — 2 раза в день или чаще. Анализ данных, полученных в результате проведенного анкетирования, показал, что вклад углеводного компонента, содержащегося в сладких газированных напитках, в различных округах России, даже при частом их потреблении (5–6 раз в неделю), не превышает 3,7–7,1 % от общей калорийности рациона. В данном исследовании не обнаружено зависимости индекса массы тела от частоты потребления ССБН [11, 14].

Оценка метаболического здоровья индивидумов в нашем исследовании показала, что в группе более частого потребления ССБН (оба пола) больше лиц с повышенным уровнем ХС ЛПНП. Как отмечают V.S. Malik et al., независимо от увеличения веса ССБН могут увеличить риск

МС, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний из-за их большого вклада в высокую диетическую гликемическую нагрузку и большую фракцию фруктозы, что приводит к развитию резистентности к инсулину, дисфункции бета-клеток, воспалению, гипертонии, висцеральному ожирению и атерогенной дислипидемии. Кроме того, более частый прием ССБН был в значительной степени связан с более высокими концентрациями фетуина-А, ТГ, С-реактивного белка, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1, или CD54), адипонектина и инсулина, более высокого соотношения содержания общего холестерина и ХС ЛПНП и более низкой концентрации ХС ЛПВП [6, 15].

Наши данные согласуются с результатами крупного исследования NHANES, включавшего более 38 тыс. взрослых американцев в возрасте 20–74 лет, в котором также не было обнаружено значимой связи между риском ожирения и частотой потребления ССБН. Так, например, те респонденты, которые сообщали о частом потреблении ССБН, не имели более высоких значений ИМТ или большей частоты ожирения по сравнению с более редкими потреблением ССБН. В проекте NHANES сделан вывод о том, что риск ожирения имел высокосignимую положительную ассоциацию с полом, возрастом, ежедневными часами просмотра телевизора и содержанием жира в рационе и отрицательно связан с курением, образованием и физической активностью [16].

Используя метод логистической регрессии, мы получили следующий результат: у женщин в 1,3 раза возрастает шанс развития МС при употреблении ССБН чаще одного раза в три месяца, независимо от увеличения ИМТ. Эти данные согласуются с результатами исследований, где показана положительная связь частоты потребления ССБН с МС [17]. На большой выборке населения г. Осло (Норвегия), где число обследованных составило 11 554 человека, в кросс-секционном исследовании показана значимая положительная связь частоты потребления колы с риском МС (отношение шансов (ОШ) 1,230; ДИ 1,17–1,30). Та же закономерность выявлена в отношении связи МС с величиной потребления остальных ССБН, в число которых кола не входила (ОШ = 1,11; ДИ 1,03–1,19). При стандартизации по влияющим факторам, в которые было включено потребление ряда продуктов (сыров, рыбьего жира, кофе, алкоголя), положительная связь потребления колы с риском МС оставалась значимой (ОШ = 1,15; ДИ 1,08–1,23), а связь остальных безалкогольных напитков с риском МС становилась незначимой (ОШ = 1,06; ДИ 0,98–1,14) [18]. Отсутствие значимой связи МС с безалкогольными

напитками в последнем случае определяется, по мнению автора, именно потреблением сыров, влияние которых может быть связано с действием ненасыщенных жирных кислот или с действием неучтенных факторов [19]. В большом проспективном обследовании населения Испании с числом участников 8157 человек показано, что за 6-летний период наблюдения шанс развития МС у лиц с наибольшим потреблением сладких напитков был практически в 2 раза выше по сравнению с контролем. Так, ОШ МС по критериям АТР III (2001) составило 1,76 (ДИ 1,01–3,05), а по критериям IDF – 2,24 (ДИ 1,41–3,54) [20]. Таким образом, ассоциации уровней потребления ССБН в сибирской популяции с шансом МС, ИМТ и некоторыми другими метаболическими характеристиками у лиц 45–69 лет в г. Новосибирске согласуются с литературными данными.

ВЫВОДЫ

1. В рамках крупного кросс-секционного эпидемиологического исследования фактического питания населения в г. Новосибирске нами получены данные о высоком содержании простых сахаров на фоне низкого потребления общих углеводов как в средних уровнях потребления, так и в проценте от среднесуточной энергоценности рационов питания.

2. При сравнении уровней потребления основных нутриентов (г/сут) в рационах питания между мужчинами и женщинами при стандартизации по калорийности показано, что у мужчин выше содержание жирового, белкового компонентов рациона питания и общих углеводов, а у женщин – простых сахаров.

3. В сибирской популяции 67,9 % обследованных употребляют ССБН в объеме 200 мл чаще одного раза в три месяца, выявлена невысокая доля потребления ССБН (1,0–1,3 %) относительно суточной энергоценности рационов.

4. Оценка метаболического статуса индивидов в нашем исследовании показала, что в группе более частого потребления ССБН (оба пола) выше процент лиц с повышенным уровнем ХС ЛПНП и частота абдоминального ожирения.

5. У женщин в отличие от мужчин повышение риска МС связано с увеличением возраста, ИМТ и употреблением ССБН.

Высокий уровень потребления простых углеводов и сладких безалкогольных напитков на фоне низкого потребления общих и сложных углеводов является маркером нездоровой диеты. Рекомендации по увеличению потребления сложных углеводов с одновременным снижением потребления простых сахаров, в том числе ССБН,

являются необходимой мерой для снижения риска метаболических нарушений в сибирской популяции.

БЛАГОДАРНОСТИ

Малютиной Софье Константиновне, доктору медицинских наук, профессору, заведующей лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН ГЗ № 0324-2018-0001, рег. № AAAA-A17-117112850280-2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Basu S., McKee M., Galea G., Stuckler D.** Relationship of soft drink consumption to global overweight, obesity, and diabetes: a cross-national analysis of 75 countries // *Am. J. Public Health*. 2013. Vol. 103, N 11. P. 2071–2077.
2. **Stanhope K.L.** Role of fructose-containing sugars in the epidemics of obesity and metabolic syndrome // *Annu. Rev. Med.* 2012. Vol. 63. P. 329–343.
3. **Weed D.L., Althuis M.D., Mink P.J.** Quality of reviews on sugar-sweetened beverages and health outcomes: a systematic review // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 94. P. 1340–1347.
4. **Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation.** FAO Food and Nutrition Paper 91. Rome: Food and Agricultural Organization of the United Nations. 2010. 169 p.
5. **Malik V.S., Pan A., Willett W.C., Hu F.B.** Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 98, N 4. P. 1084–1102.
6. **Malik V.S., Popkin B.M., Bray G.A., Despres J.P., Willett W.C., Hu F.B.** Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33, N 11. P. 2477–2483.
7. **Vartanian L.R., Schwartz M.B., Brownell K.D.** Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Public Health*. 2007. Vol. 10, N 4. ID 120.
8. **Rosinger A., Herrick K., Gahche J., Park S.** Sugar-sweetened beverage consumption among U.S. adults, 2011–2014 // *NCHS Data Brief*. N 270. P. 1–8.
9. **TeMorenga L., Mallard S., Mann J.** Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies // *BMJ*. 2013. Vol. 346. ID e7492.
10. **Guideline: Sugars intake for adults and children.** Geneva: World Health Organization, 2015. 49 p.
11. **Ханферьян Р.А., Выборная К.В., Раджабкандиев Р.М., Евстратова В.С., Наливайко Н.В., Семин В.Б., Галстян А.Г.** Частота потребления сладких газированных напитков населением разных возрастных групп Российской Федерации // *Вопр. питания*. 2017. Т. 86, № 3. С. 55–58.

12. Петрова М.М., Пронина Е.А., Яганова С.С., Анонен П.Ю., Демакова М.Ю. Изучение потребления сладких газированных напитков студентами Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого // Вопр. питания. 2017. Т. 86, № 4. С. 93–98.
13. <https://meteoinfo.ru/climatecities>
14. Ханферьян Р.А., Раджабканиев Р.М., Евстратова В.С., Галстян А.Г., Хуршудян С.А., Семин В.Б., Вржесинская О.А., Акимов М.Ю. Потребление углеводсодержащих напитков и их вклад в общую калорийность рациона // Вопр. питания. 2018. Т. 87, № 2. С. 39–43.
15. Yu Z., Ley S.H., Sun Q., Hu F.B., Malik V.S. Cross-sectional association between sugar-sweetened beverage intake and cardiometabolic biomarkers in US women // Br. J. Nutr. 2018. Vol. 119, N 5. P. 570–580.
16. Sun S.Z., Empie M.W. Lack of findings for the association between obesity risk and usual sugar-sweetened beverage consumption in adults – a primary analysis of databases of CSFII-1989–1991, CSFII-1994–1998, NHANES III, and combined NHANES 1999–2002 // Food Chem. Toxicol. 2007. Vol. 45. P. 1523–1536.
17. Кунцевич А.К. Риск метаболического синдрома и питание населения // Ожирение и метаболизм. 2015. Т. 12, № 1. С. 3–10.
18. Høstmark A.T. The Oslo Health Study: Soft drink intake is associated with the metabolic syndrome // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2010. Vol. 35, N 5. P. 635–42.
19. Høstmark A.T., Haug A. Does cheese intake blunt the association between soft drink intake and risk of the metabolic syndrome? Results from the cross-sectional Oslo Health Study // BMJ Open. 2012. Vol. 2, N 6. ID e001476.
20. Barrio-Lopez M.T., Martinez-Gonzalez M.A., Fernandez-Montero A., Beunza J.J., Zazpe I., Bes-Rastrollo M. Prospective study of changes in sugar-sweetened beverage consumption and the incidence of the metabolic syndrome and its components: the SUN cohort // Br. J. Nutr. 2013. Vol. 110, N 9. P. 1722–1731.

ASSOCIATIONS OF METABOLIC RISK FACTORS OF THERAPEUTIC DISEASES WITH DIFFERENT LEVELS OF SIMPLE CARBOHYDRATES CONSUMPTION

S.V. Mustafina, G.I. Simonova, V.I. Oblaukhova, A.K. Kuntsevich, Yu.I. Ragino, L.V. Shcherbakova, O.D. Rymar

*Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS,
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Aim of the study was to assess the chance of metabolic syndrome development in individuals aged 45–69 years consuming simple carbohydrates and non-alcoholic sugar-sweetened beverages. **Material and methods.** Data of the epidemiological survey of Novosibirsk residents aged 45–69 years conducted in 2003–2005 are analyzed. The population of the Oktyabrsky and Kirovsky districts of Novosibirsk was examined – 9,360 people, including 4,266 men and 5,094 women. Data was processed for 8096 respondents: 3,699 men and 4,397 women, without diabetes mellitus. The average age of the examined is 57.6 years. **Results.** In cross-sectional epidemiological study of actual nutrition, data were obtained on the high level of consumption of simple sugars, with a low consumption of total carbohydrates. When comparing the levels of consumption of basic nutrients (g/day) in diets between men and women with the standardization of calories, it is noted that men have higher content of fat, protein components of the diet, total carbohydrates, while women have higher content of simple sugars. In the Siberian population 67.9 % of persons aged 45–69 years drink sugar-sweetened beverages in a volume of 200 ml more than once a 3 month. An assessment of the metabolic status of individuals in our study showed that in the group of more frequent intake of sugar-sweetened beverages (both sexes), there are more individuals with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and a frequency of abdominal obesity. The high level of consumption of simple carbohydrates and sugary soft drinks against the background of low consumption of common and complex carbohydrates is a marker of an unhealthy diet. Recommendations to increase the consumption of complex carbohydrates while simultaneously reducing simple sugars, including sugar-sweetened beverages, are a necessary measure to reduce the risk of metabolic disorders in the Siberian population.

Keywords: metabolic syndrome, non-alcoholic sugar-sweetened beverages, simple sugars, body mass index.

*Статья поступила 28 января 2019 г.,
принята в печать 29 марта 2019 г.*

ОБЗОРЫ

DOI: 10.15372/ATER20190107

ИНСУЛИН И ЛЕПТИН: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Е.В. Белик¹, О.В. Груздева^{1,2}, Е.И. Паличева^{1,2}

¹ ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Лептин и его рецептор широко распространены главным образом в белой жировой ткани. Концентрация лептина в сыворотке крови коррелирует с индексом массы тела и снижается при голодании. Инсулин, по-видимому, увеличивает экспрессию мРНК и белка лептина, а также его высвобождение адипоцитами, причем синтезированного как предварительно, так и *de novo*, и снижает уровень адипонектина и его рецепторов. Согласно литературным данным, хроническая гиперинсулинемия повышает содержание лептина. В настоящем обзоре обобщены последние знания о влиянии инсулина на синтез и секрецию лептина, представлены клеточные механизмы, контролирующие его синтез и высвобождение белой жировой тканью.

Ключевые слова: лептин, инсулин, адипоциты, ожирение, инсулинорезистентность.

На сегодняшний день в патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) все больше внимания уделяется ожирению, а сама жировая ткань (ЖТ) рассматривается как важное звено в развитии инсулинорезистентности (ИР), связанной с ожирением [1, 2]. ЖТ выполняет свою эндокринную функцию, в том числе регулируя обмен веществ и способствуя прогрессированию атеросклероза [3], посредством синтеза биологически активных веществ, называемых адипоцитокинами, среди которых наибольший интерес представляют лептин, адипонектин, резистин, интерлейкин-6, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) [4].

Лептин и его рецепторы широко экспрессированы во многих тканях, главным образом в белой ЖТ. Известно, что концентрация лептина в сыворотке крови коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), а также с общей массой ЖТ в организме [5]. Кроме того, продемонстрировано, что уровень лептина снижается при голодании и увеличивается при последующем употреблении

пищи, подобно тому, как происходит секреция инсулина клетками островков Лангерганса поджелудочной железы [6]. Считается, что инсулин увеличивает содержание мРНК и белка лептина, а также секрецию адипоцитами. В некоторых исследованиях предполагается, что инсулин действует через активацию транскрипционных факторов: белка, связывающего стеролрегуляторный элемент 1 (SREBP1), CCAAT-связывающего белка-α (C/EBP-α) и белка специфичности-1 (Sp1). Инсулин стимулирует высвобождение как ранее сформированного, так и синтезированного *de novo* лептина адипоцитами через его сигнальный каскад. Его эффекты блокируются ингибиторами сигнального пути инсулина, а также ингибиторами синтеза белка и агентами, увеличивающими содержание внутриклеточного цАМФ [7].

ЛЕПТИН И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ

Несколько десятилетий назад обнаружено, что при мутации гена *ob* белой ЖТ, кодирующего мРНК массой 4,5 тыс. пар оснований с

Белик Екатерина Владимировна — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, e-mail: sionina.ev@mail.ru
Груздева Ольга Викторовна — д-р мед. наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Паличева Елена Ивановна — канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, e-mail: palichevaelena@rambler.ru

одной открытой рамкой считывания, на которой синтезируется высококонсервативный 167-аминокислотный пептид с похожим на цитокины четырехспиральным мотивом [8], наблюдается увеличение массы тела. Несмотря на то что лептин вырабатывается преимущественно в ЖТ, его экспрессия обнаружена также в плаценте, яичниках, миоцитах, эпителии молочной железы, кишечника, мозга и лимфоидной ткани. Данный цитокин взаимодействует с рецепторами (ObRs), также широко представленными как в периферических тканях, так и в центральной нервной системе [9]. Известно о существовании по крайней мере шести изоформ этого рецептора (ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe, и ObRf), но только длинная (Ob-Rb) содержит внутриклеточный домен, отвечающий за активацию киназы Janus (JAK), а также трансдукторов и активаторов транскрипционных (STAT) белков классического сигнального пути. Считается, что короткие изоформы (ObRa и ObRc) играют важную роль в транспортировке лептина через гематоэнцефалический барьер, а все эффекты лептина в основном реализуются через длинную изоформу его рецептора, повсеместно экспрессированную в центральной нервной системе. Главным циркулирующим лептин-связывающим белком, который может угнетать транспорт лептина посредством ингибирования его связывания и эндоцитоза, считается изоформа Ob-Re, являющаяся внеклеточной расщепляемой частью длинной изоформы ObRb, лишенная трансмембранного и внутриклеточного домена [10].

Помимо контроля аппетита лептин играет важную роль в регуляции метаболизма, увеличивая энергозатраты, ингибируя высвобождение инсулина и мобилизуя жирные кислоты [11–13]. Кроме того, лептин отвечает за рост, стресс, иммунную [14] и сердечно-сосудистую функцию, ангиогенез, а также созревание фолликула во время репродуктивного цикла [15].

Принимая во внимание плеiotропные эффекты лептина, немаловажно знать регуляцию его синтеза и секреции. Известно, что концентрация лептина в сыворотке крови коррелирует с ИМТ у людей и животных: она уменьшается при голодании и увеличивается при последующем приеме пищи [16], напоминая процесс высвобождения инсулина островками поджелудочной железы. Секреция лептина носит пульсообразный характер и соответствует циркадным ритмам, снижаясь во сне и повышаясь между полночью и ранним утром. Характер секреции лептина схож у тучных и стройных людей, но при ожирении наблюдаются более высокие амплитуды импульсов и в целом большие, чем у стройных лиц, концентрации лептина из-за

большого количества жира в их организме. Кроме того, при одинаковых возрасте и ИМТ у женщин концентрация лептина выше, чем у мужчин, что позволяет предположить, что гендерные различия в его содержании, вероятно, также связаны с различиями половых гормонов, например эстрогена и тестостерона, а также массой жира и/или его распространением [17].

ИНСУЛИН

И СЫВОРОТОЧНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ЛЕПТИНА

Предполагается, что инсулин стимулирует высвобождение лептина. Исследования W.M. Mueller et al. продемонстрировали, что этот эффект, вероятно, в большей степени связан с количеством глюкозы, поглощаемой адипоцитами, нежели с концентрацией инсулина. Секреция лептина ингибировалась 2-дезоксид-D-глюкозой и была изменена при высоких концентрациях глюкозы. Два ингибитора транспорта глюкозы, флоретин и цитохалазин В, и два ингибитора гликолиза, йодацетат и фторид натрия, также ингибировали секрецию лептина. Кроме того, авторы обнаружили, что метформин и ванадий, противодиабетические препараты, увеличивающие поглощение глюкозы периферическими тканями, повышают и ингибируют секрецию лептина культивируемыми адипоцитами. Ингибирование секреции лептина метформином связано с переключением метаболизма глюкозы на лактат [18], на основании чего было высказано предположение, что транспорт и метаболизм глюкозы играют важную роль в регуляции экспрессии и секреции лептина.

Также существует мнение, что секреция лептина у людей взаимосвязана с метаболизмом глюкозы, а ее снижение, наблюдаемое при голодании, может быть опосредовано падением уровня глюкозы. Кроме того, подавляющий эффект длительной гипогликемии на вызванную гиперинсулинемией секрецию лептина может быть вызван реакцией на снижение содержания глюкозы в крови, а не самой гипогликемией. Так, P. Wellhoener et al. продемонстрировали меньшее повышение уровня лептина в сыворотке крови при гипогликемических состояниях, чем при эугликемических, несмотря на одинаковые скорости инфузии инсулина [19].

Для выяснения наличия взаимосвязи между постпрандиальным повышением концентрации инсулина и лептина проведены многочисленные исследования, которые, однако, не дали однозначного ответа относительно влияния инсулина на лептин. Так, показано, что прием пищи не влияет на содержание лептина в плазме, на основании чего сделан вывод о том, что

в краткосрочной перспективе инсулин не увеличивает секрецию лептина у людей [20]. Кроме того, существуют данные о том, что прием пищи или гипергликемический клэмп у человека после ночного голодания увеличивает уровень инсулина в плазме, но не изменяет концентрацию лептина [21].

С другой стороны, по данным Е.Е. Otukonyong et al., употребление продуктов с высоким содержанием жира вызывало повышение содержания инсулина в крови в течение 200 минут после приема пищи [22], а J.J. Carlson et al. показали, что увеличение уровня лептина после приема пищи соответствует концентрации инсулина через 15 и 30 минут [23]. Использование диеты с повышенным содержанием углеводов и сниженным содержанием жира, сокращение калорий с 37 до 10 % от общего количества в течение 7 недель не изменяют содержание лептина в плазме у людей, что свидетельствует о том, что инсулин не влияет на лептин в сыворотке в физиологических условиях. Однако по данным литературы длительное голодание (40–72 ч) снижает уровень лептина в сыворотке у тучных людей [24]. Кроме того, гипергликемический клэмп увеличивает концентрацию цитокина после 36-часового голодания, что приводит к 7-кратному увеличению содержания инсулина. Но этот же клэмп не изменяет уровень лептина в сыворотке крови при проведении его после 12-часового голодания, несмотря на 5-кратное увеличение концентрации инсулина. Учитывая, что исходная гликемия и индуцированная гипергликемия были одинаковыми независимо от предыдущего голодания, эти данные говорят о том, что значительное увеличение уровня инсулина вызывает увеличение содержания лептина в сыворотке [25].

Использование гиперинсулинемического клэмпа подтвердило стимулирующее воздействие инсулина на уровень лептина у людей: так, при инфузии 6 пмоль $\text{кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$ инсулина в течение минимум 6 ч у здоровых людей гиперинсулинемико-эугликемический клэмп увеличивает концентрацию лептина в плазме [26, 27]. Предполагается, что эффект инсулина на содержание лептина зависит как от концентрации, так и от времени воздействия, поскольку инфузия 7 пмоль $\text{кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$ инсулина в течение 5 ч, а также 3 пмоль $\text{кг}^{-1} \text{ мин}^{-1}$ за 9 ч не влияет на концентрацию лептина [28]. При этом у лиц с сахарным диабетом 2 типа гиперинсулинемико-эугликемический клэмп не изменяет уровень лептина в сыворотке. Доза инсулина или время инфузии, вызывающие изменения содержания лептина, могут различаться в зависимости от состояния здоровья и/или времени голодания,

при этом у женщин с ожирением гиперинсулинемико-эугликемический клэмп увеличивает уровень лептина в сыворотке на 25 % при проведении через 6 дней голодания, но не после голодания в течение ночи [25].

Данное мнение основано на информации о том, что дети с диабетом 1 типа и пациенты с инсулиномой имеют соответственно низкий и высокий уровень лептина в плазме, а при терапии инсулином его концентрация увеличивается в течение 24 ч, достигая уровня у лиц без диабета на 3–5-й день, в то время как удаление опухоли снижает содержание лептина в плазме крови до нормального уровня [7]. Однако у здоровых людей введение одной подкожной дозы инсулина (0,03 или 0,06 МЕ кг^{-1}) с временным повышением гликемии или без него не увеличивает концентрацию лептина в сыворотке [21].

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА

НА УРОВЕНЬ мРНК ЛЕПТИНА В БЕЛОЙ ЖТ

Адиipoциты 3T3-L1 довольно часто используются для изучения регуляции инсулина, метаболизма жирных кислот и адипогенеза. Однако мРНК лептина обнаруживается в зрелых адипоцитах 3T3-442A, но не в ранних клетках, кроме того, уровень мРНК лептина нормализовался после трансплантации преадипоцитов 3T3-F442A мышам, что может говорить о том, что экспрессия мРНК лептина зависит от линий клеточной культуры, степени зрелости клеток, а также от некоторых важных факторов, которые могут отсутствовать *ex vivo*. При использовании стандартного протокола изобутилметилксантин/дексаметазон/инсулин (Ibmx/Dex/Ins) фибробласты 3T3-L1 дифференцируются в зрелые адипоциты, однако экспрессия лептина при этом ограничена [29]. A. Zeigerer et al. модифицировали стандартный протокол с целью определения молекулярных механизмов, лежащих в основе секреции лептина адипоцитами: в стандартный коктейль дифференцировки был добавлен гамма-агонист рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ), что привело к повышению содержания мРНК лептина в 5 раз. Интересно, что при этом стимуляция инсулином в течение 15 минут вызывала двукратное увеличение секреции лептина без синтеза нового белка, и оно не было связано с изменениями метаболизма глюкозы. Влияние инсулина на экзоцитоз лептина блокировалось брeфeлдином А, но не ингибитором фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) вортманнином или ингибитором синтеза белка циклогексимидом, что свидетельствует о том, что лептин направляется в регуляторный секреторный компартмент в адипоцитах 3T3-L1 [30].

J.C. Clapham et al. показали, что употребление смешанной пищи стройными женщинами и с ожирением после ночного голодания увеличивает содержание инсулина в плазме крови через один час, но не изменяет экспрессию мРНК лептина в подкожной белой ЖТ [31]. Однако у лиц с инсулиномой наблюдалось 3-кратное повышение уровня мРНК лептина по сравнению с абдоминальной подкожной белой ЖТ, а у пациентов с избыточной массой тела гиперинсулинемико-эугликемический клэмп увеличивает содержание мРНК лептина в абдоминальной подкожной белой ЖТ [21], и этот эффект, по-видимому, зависит от концентрации инсулина.

Введение человеческого инсулина голодающим крысам или с диабетом, индуцированным стрептозотоцином, восстанавливало содержание мРНК лептина в белой ЖТ. При этом введение ультраинтентного инсулина (5 МЕ) в течение двух дней не влияло на экспрессию лептина в эпидидимальной ЖТ у крыс, а введение инсулина (2 МЕ) в течение двух дней вызывало ее заметное увеличение (на 88 %) в паховой белой ЖТ. Следует обратить внимание, что инсулин стимулирует возрастание содержания мРНК лептина в эпидидимальной и паховой белой ЖТ крыс, но не в подкожной белой ЖТ [7]. Экспрессия лептина снижается в эпидидимальной и паховой белой ЖТ у голодных крыс, что указывает на то, что инсулин может регулировать этот адипокин в физиологических условиях.

Использование низкой концентрации инсулина (0,1 нМ) увеличивает экспрессию лептина в адипоцитах 3T3-F442A в 3 раза в течение 24 ч, тогда как максимальное (5–10-кратное) увеличение достигается при применении 3 нМ инсулина за этот же период времени, на основании чего было высказано предположение, что эффект инсулина зависит от дозы и имеет оценочную полумаксимальную эффективную концентрацию (EC_{50}) 0,3–1 нМ. Кроме того, лишение инсулина адипоцитов, дифференцируемых в течение 24 ч, снижает уровень мРНК лептина [31]. M.J. Moreno-Aliaga et al. на адипоцитах 3T3-L1 показали, что экспрессия мРНК лептина увеличивается после 48 ч обработки инсулином и подавляется 2-дезоксид-Д-глюкозой, конкурентным ингибитором транспорта и фосфорилирования глюкозы, на основании чего было сделано предположение о том, что стимулируемый инсулином метаболизм глюкозы, а не инсулин сам по себе, обуславливает стимулирующее действие гормона на мРНК лептина [32]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что инсулин стимулирует повышение содержания мРНК лептина в белой ЖТ в супрафизиологических условиях у людей и в физиологиче-

ских условиях у грызунов [33]. Более того, исследования на адипоцитах показывают, что этот стимулирующий эффект зависит от концентрации инсулина, времени воздействия и уровня гликемии.

С помощью ингибиторов промежуточного инсулинового сигналинга выяснены клеточные механизмы, участвующие в регуляции синтеза мРНК лептина в белой ЖТ: связывание с инсулином активирует β -субъединицу рецептора инсулина, тирозинкиназу, которая фосфорилирует белки субстрата рецептора инсулина (IRS). Два основных субстрата — IRS-1 и IRS-2 — связаны с активацией PI3K и последующей генерацией фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3), что приводит к активации Akt через 3-фосфоинозитид-зависимую протеинкиназу-1 (PDK1) и комплекса рапамицина (mTORC) 2. Akt фосфорилирует комплекс туберозного склерозного белка-2 (TSC-2), индуцируя деградацию комплекса супрессоров опухолей, состоящего из TSC-2 и TSC-1, который активирует комплекс mTORC1 [34, 35]. Кроме того, Akt также непосредственно фосфорилирует фосфодиэстеразу 3B (PDE3B), которая усиливает его способность к гидролизу цАМФ, тем самым блокируя активацию протеинкиназы A. При отсутствии глюкозы стимулирующий эффект инсулина на продукцию мРНК лептина в адипоцитах 3T3-L1, оцениваемый с помощью количественной обратной транскрипционной полимеразной цепной реакции (qRT-PCR), не проявляется при добавлении в среду ингибитора PI3K, ингибитора Akt или ингибитора PDE3B [8, 36]. Но в присутствии глюкозы (5 мМ) ингибиторы PI3K и mTOR блокируют эффект инсулина (100 нМ в течение 3 ч) на экспрессию лептина в адипоцитах 3T3-L1 [37]. Эти данные свидетельствуют о том, что в сытом состоянии PI3K и mTOR могут играть важную роль в продукции лептина белой ЖТ. Кроме того, недавно показано, что у mTOR-дефицитных мышей, получающих пищу с высоким содержанием жиров, экспрессия мРНК лептина в бурой ЖТ снижается, т.е. сигнальные интермедиаты инсулина способствуют регуляции экспрессии лептина [38].

При совместном инкубировании инсулина (20 нМ в течение 24 ч) и изопrenalина (200–400 нМ), β -адренергического агониста, подавляющего экспрессию мРНК лептина в эпидидимальных адипоцитах в присутствии глюкозы (25 мМ), содержание лептина восстанавливается. В то же время совместное инкубирование инсулина с ингибитором PI3K блокирует восстановление экспрессии лептина, с ингибитором PDE3B — увеличивает подавляющее действие изопrenalина на экспрессию лептина и

полностью блокирует эффекты инсулина. Противоположные влияния изопреналина и инсулина могут быть обусловлены способностью последнего регулировать внутриклеточный уровень лептина, поскольку, подобно изопреналину, аналоги цАМФ подавляют секрецию и экспрессию лептина, тогда как инсулин блокирует ингибирующее действие аналога цАМФ, гидролизуемого PDE3B [7]. Эти данные демонстрируют, что цАМФ также регулирует экспрессию лептина, вероятно, благодаря перекрестам между инсулиновыми и адренергическими путями.

Характерные для мышей и людей проксимальные промоторные элементы гена лептина содержат классический ТАТА-бокс и сайты связывания для факторов транскрипции SREBP1, C/EBP- α и Sp1 [39]. В клетках 3T3-L1 и первичных адипоцитах крыс, трансфицированных плазмидами, содержащими люциферазу в качестве репортерного гена, и различными участками лептинового промотора, обнаружен элемент между положениями -135 и -95 пар оснований выше сайта старта транскрипции, который опосредовал транскрипцию в ответ на инсулин-стимулированный метаболизм глюкозы в адипоцитах [40]. Трофобластические клетки JEG-3 (клеточная линия хориокарциномы человека), трансфицированные плазмидами, также содержащими люциферазу в качестве репортерного гена и последовательности разной длины, соответствующие области промотора лептина у людей, обрабатывали 100 нМ инсулина в течение 48 ч. При этом зафиксировано значительное увеличение активности люциферазы в области промотора лептина между положениями -1951 и -1546 пар оснований перед началом инициации транскрипции, показывая, что этот регион необходим для достижения эффектов, опосредованных инсулином [41].

Кроме того, показано, что SREBP1, C/EBP- α и Sp1 также участвуют в эффектах инсулина на экспрессию лептина. Промоторы как лептина, так и синтетазы жирных кислот трансативируются адипокином, определяющим дифференцировку ADD1/SREBP1 (зависимым от фактора 1/SREBP1). Мутация в основном домене ADD1/SREBP1, которая позволяет связывать E-бокс, но разрушает связывание SREBP1, предотвращает трансаактивацию гена лептина, но не влияет на увеличение промоторной функции синтетазы жирных кислот. Повышение уровня ADD1/SREBP1, лептина и синтетазы жирных кислот имитируется воздействием на культивируемые адипоциты инсулином [7, 8]. Таким образом, можно предположить, что инсулин может регулировать промоторную область лептина путем повышения содержания ADD1/SREBP1.

Существует мнение, что Akt может усилить активность SREBP несколькими способами [7, 8]: 1) фосфорилирует предшественник SREBP для повышения его транспорта; 2) способствует транспорту SREBP из эндоплазматического ретикула в аппарат Гольджи; 3) действует через mTORC1, чтобы стимулировать активность SREBP-1c; 4) инактивирует GSK3, киназу, которая способствует протеасомной деградации SREBP.

Кроме того, инсулин индуцирует синтез мРНК лептина и C/EBP- α в преадипоцитах, недостаток инсулина снижает экспрессию мРНК лептина и C/EBP- α , а повторное добавление инсулина — восстанавливает через 6 ч [42]. Приведенные данные говорят о том, что экспрессия лептина положительно коррелирует с экспрессией C/EBP- α , которая необходима для поддержания уровня лептина после депривации инсулина. Интересно, что инкубация первичных адипоцитов крысы с WP631, специфическим ингибитором белка Sp1, ингибирует стимулированную глюкозой и инсулином, но не базальную секрецию лептина [43]. Эти данные свидетельствуют о ключевой роли Sp1 в транскрипционной активации промотора гена лептина с помощью инсулин-опосредованного метаболизма глюкозы, инсулин усиливает синтез на шероховатом эндоплазматическом ретикулуме Sp1 и способствует его последовательному ацилированию и фосфорилированию. Две эти ковалентные модификации являются взаимоисключающими и приводят к увеличению трансаактивирующего потенциала Sp1, а сверхэкспрессия O-связанной N-ацетилглюкозаминилтрансферазы увеличивает экспрессию мРНК лептина в белой ЖТ примерно на 70 % [44].

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА СЕКРЕЦИЮ ЛЕПТИНА БЕЛОЙ ЖТ

Лептин был идентифицирован методом иммуноцитохимии в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, аппарате Гольджи в многочисленных небольших пузырьках вдоль плазматической мембраны. Исследования *in vitro* показали, что изолированные адипоциты в базальных условиях непрерывно высвобождают лептин вдоль шероховатого эндоцитарного ретикула без изменения их внутриклеточного содержимого, кроме того, для усиления высвобождения лептина требуется увеличение его синтеза *de novo* [45]. Инсулин, помимо модуляции синтеза лептина на уровне транскрипции, также участвует в контроле высвобождения этого адипокина из мест синтеза, поскольку удаление инсулина в течение 24 или 48 ч значительно снижает высвобождение лептина в адипоцитах 3T3-F442 А,

тогда как повторное добавление инсулина (24 ч) увеличивает выделение лептина [46].

Многими исследователями показано, что инсулин увеличивает высвобождение лептина подкожными абдоминальными и адипоцитами молочной железы человека, эпидидимальными адипоцитами крыс и преадипоцитами 3T3-F442A [7, 47]. Кроме того, с помощью адипоцитов 3T3-L1 продемонстрировано, что инсулин увеличивает высвобождение адипина и адипонектина [48]. При этом подчеркивается, что эффект инсулина сильно зависит от происхождения белой ЖТ: в эпидидимальных адипоцитах крыс его применение (от 1 до 100 нМ в течение по меньшей мере 2 ч) линейно стимулирует высвобождение лептина [49], тогда как в подкожной абдоминальной белой ЖТ человека гормон (100 нМ) индуцирует двукратное увеличение уровня лептина в среднем лишь через 96 ч [50]. Остается не изученным влияние различных концентраций инсулина на адипокиновый и провоспалительный профили адипоцитов различной локализации. Особый интерес представляют эпикардальные и периваскулярные адипоциты, так как именно с ними связывают усиление патологических профибротических процессов в эпикарде. Ранее нами получены данные, демонстрирующие, что в адипоцитах эпикардальной ЖТ больных с ИБС концентрация и экспрессия лептина, его растворимого рецептора, а также провоспалительных цитокинов больше, чем в адипоцитах подкожной ЖТ [51]. Установлено, что толщина эпикардальной ЖТ положительно коррелирует с распространенностью кардиофиброза. Кроме того, ее увеличение связано с развитием кардиофиброза через один год после перенесенного инфаркта миокарда и выше у пациентов с висцеральным ожирением [52].

Инсулин стимулирует высвобождение не только синтезированного *de novo* лептина [53], но и из предварительно сформированных пулов: так, в подкожной ЖТ лиц с ожирением инсулин (7 нМ в течение 48 ч) не изменяет содержание лептина, но усиливает его высвобождение [54]. Аналогичные результаты показаны на крысах, получавших инсулин 6 нМ в течение 2 ч [55]. Быстрое воздействие инсулина подчеркивает важность предварительно сформированного запаса лептина: в инкубированных с гормоном (приблизительно 170 нМ) адипоцитах эпидидимуса или 3T3-L1 секреция лептина увеличивается уже через 15 мин без изменения уровня мРНК адипокина. Кроме того, в присутствии инсулина исчезновение лептина из белой ЖТ через 30–60 мин (–23 %) сопровождается его появлением в инкубационной среде (+22 %) [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лептин контролирует употребление пищи и способствует расходованию энергии, улучшает периферическую (в печени и скелетной мускулатуре) чувствительность к инсулину и модулирует функцию β -клеток поджелудочной железы [50]. Устойчивость к лептину связана с уменьшением опосредуемой им передачи сигналов через путь JAK-STAT и индукцией супрессора передачи сигналов цитокинов-3 (SOCS-3). Некоторые проблемы, связанные с молекулярными и клеточными механизмами, лежащими в основе функционирования системы «инсулин – лептин», могут быть приняты во внимание в качестве потенциально полезных при разработке новых фармакологических подходов. Необходимо дальнейшее изучение влияния инсулина на данный адипокин с учетом возможного влияния метаболизма глюкозы, чтобы полностью выяснить молекулярные механизмы биосинтеза, секреции и передачи сигналов и их потенциальную терапевтическую ценность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Li Y., Ding L., Hassan W., Abdelkader D., Shang J. Adipokines and hepatic insulin resistance // J. Diabetes Res. 2013. Vol. 2013. ID 170532.
2. Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G., Broedl U.C. Adipokines and insulin resistance // Mol. Med. 2008. Vol. 14. P. 741–751.
3. Белик Е.В., Груздева О.В., Каретникова В.Н., Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Кузьмина А.А., Шурьгина Е.А. Лептин-растворимый рецептор и провоспалительные факторы при инфаркте миокарда // Клин. медицина. 2015. Т. 93, № 5. С. 56–61.
4. Отт А.В., Чумакова Г.А. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза // Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболеваний. 2018. Т. 7, № 1. С. 21–28.
5. Wahlen K., Sjolín E., Lofgren P. Role of fat cell size for plasma leptin in a large population based sample // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2011. Vol. 119. P. 291–294.
6. Fruhbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin // Biochem. J. 2006. Vol. 393. P. 7–20.
7. Yadav A., Kataria M.A., Saini V. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance // Clin. Chim. Acta. 2013. Vol. 417. P. 80–84.
8. Marques-Oliveira G.H., Silva T.M., Lima W.G., Chaves V.E. Insulin as a hormone regulator of the synthesis and release of leptin by white adipose tissue // Peptides. 2018. Vol. 106. P. 49–58.
9. Perez-Suarez I., Ponce-Gonzalez J.G., de la Calle-Herrero J., Losa-Reyna J., Martín-Rincon M., Morales-Alamo D., Santana A., Holmberg H.C., Calbet J.A.L. Severe energy deficit up-regulates leptin receptors, leptin signaling and PTP1B in human

- skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* 2017. Vol. 1235. P. 1276–1287.
10. **Aronis K.N., Diakopoulos K.N., Fiorenza C.G., Chamberland J.P., Mantzoros C.S.** Leptin administered in physiological or pharmacological doses does not regulate circulating angiogenesis factors in humans // *Diabetologia.* 2011. Vol. 54. P. 2358–2367.
11. **Deck C.A., Honeycutt J.L., Cheung E., Reynolds H.M., Borski R.J.** Assessing the functional role of leptin in energy homeostasis and the stress response in vertebrates // *Front. Endocrinol.* 2017. Vol. 8. ID 63.
12. **Chaves V.E., Frasson D., Kawashita N.H.** Several agents and pathways regulate lipolysis in adipocytes // *Biochimie.* 2011. Vol. 93, N 10. P. 1631–1640.
13. **Niswender K.D., Magnuson M.A.** Obesity and the beta cell: lessons from leptin // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117, N 10. P. 2753–2756.
14. **Reis B.S., Lee K., Fanok M.H., Mascaraque C., Amoury M., Cohn L.B., Rogoz A., Dallner O.S., Moraes-Vieira P.M., Domingos A.I., Mucida D.** Leptin receptor signaling in T cells is required for Th17 differentiation // *J. Immunol.* 2015. Vol. 194, N 11. P. 5253–5260.
15. **Messenger S.A., Moreau J.M., Ciriello J.** Intermittent hypoxia and systemic leptin administration induces pSTAT3 and Fos/Fra-1 in the carotid body // *Brain Res.* 2012. Vol. 1446. P. 56–70.
16. **Ramos-Lobo A.M., Donato J.** The role of leptin in health and disease // *Temperature.* 2017. Vol. 4, N 3. P. 258–291.
17. **Friedman J.** The long road to leptin // *J. Clin. Invest.* 2016. Vol. 126, N 12. P. 4727–4734.
18. **Mueller W.M., Stanhope K.L., Gregoire F., Evans J.L., Havel P.J.** Effects of metformin and vanadium on leptin secretion from cultured rat adipocytes // *Obes. Res.* 2000. Vol. 8. P. 530–539.
19. **Wellhoener P., Fruehwald-Schultes B., Kern W., Dantz D., Kerner W., Born J., Fehm H.L., Peters A.** Glucose metabolism rather than insulin is a main determinant of leptin secretion in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 1267–1271.
20. **Guerci B., Hadjadj S., Quilliot D., Ziegler O., Drouin P.** No acute response of leptin to an oral fat load in obese patients and during circadian rhythm in healthy controls // *Eur. J. Endocrinol.* 2000. Vol. 143. P. 649–655.
21. **Faraj M., Havel P.J., Phelis S., Blank D., Sniderman A., Cianflone K.** Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 1594–1602.
22. **Otukonyong E.E., Dube M.G., Torto R., Kalra P., Kalra S.** High-fat diet-induced ultradian leptin and insulin hypersecretion are absent in obesity-resistant rats // *Obes. Res.* 2005. Vol. 13. P. 991–999.
23. **Carlson J.J., Turpin A.A., Wiebke G., Hunt S., Adam T.** Pre- and post-prandial appetite hormone levels in normal weight and severely obese women // *Nutr. Metab. (Lond.).* 2009. Vol. 6. ID 32.
24. **Laferrere B., Caixas A., Fried S.K., Bashore C., Kim J., Pi-Sunyer F.X.** A pulse of insulin and dexamethasone stimulates serum leptin in fasting human subjects // *Eur. J. Endocrinol.* 2002. Vol. 146, N 6. P. 839–845.
25. **Stefan N., Fritsche A., Haring H., Stumvoll M.** Acute stimulation of leptin concentrations in humans during hyperglycemic hyperinsulinemia. Influence of free fatty acids and fasting // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001. Vol. 25, N 1. P. 138–142.
26. **Katz L.E., Abraham M., Johansen L., Jawad A.F.** Leptin levels decline steadily during prolonged fasting in lean children // *J. Pediatr.* 2006. Vol. 149, N 6. P. 798–802.
27. **Askari H., Liu J., Dagogo-Jack S.** Hormonal regulation of human leptin *in vivo*: effects of hydrocortisone and insulin // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000. Vol. 24, N 10. P. 1254–1259.
28. **Fruehwald-Schultes B., Oltmanns K.M., Kern W., Born J., Fehm H.L., Peters A.** The effect of experimentally induced insulin resistance on the leptin response to hyperinsulinaemia // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002. Vol. 26, N 4. P. 510–516.
29. **Norman D., Isidori A.M., Frajese V., Caprio M., Chew S.L., Grossman A.B., Clark A.J., Michael Besser G., Fabbri A.** ACTH and alpha-MSH inhibit leptin expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes: Model for a central-peripheral melanocortin-leptin pathway // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003. Vol. 200. P. 99–109.
30. **Zeigerer A., Rodeheffer M.S., McGraw T.E., Friedman J.M.** Insulin regulates leptin secretion from 3T3-L1 adipocytes by a PI 3 kinase independent mechanism // *Exp. Cell Res.* 2008. Vol. 314. P. 2249–2256.
31. **Clapham J.C., Smith S.A., Moore G.B., Hughes M.G., Azam H., Scott A., Jung R.T.** Plasma leptin concentrations and OB gene expression in subcutaneous adipose tissue are not regulated acutely by physiological hyperinsulinaemia in lean and obese humans // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997. Vol. 21, N 3. P. 179–183.
32. **Moreno-Aliaga M.J., Stanhope K.L., Havel P.J.** Transcriptional regulation of the leptin promoter by insulin-stimulated glucose metabolism in 3T3-L1 adipocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. Vol. 283. P. 544–548.
33. **Faraj M., Beauregard G., Loizon E., Moldes M., Clement K., Tahiri Y., Cianflone K., Vidal H., Rabasa-Lhoret R.** Insulin regulation of gene expression and concentrations of white adipose tissue-derived proteins *in vivo* in healthy men: relation to adiponutrin // *J. Endocrinol.* 2006. Vol. 191, N 2. P. 427–435.
34. **Boucher J., Kleinridders A., Kahn C.R.** Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. Vol. 6, N 1. ID a009191.
35. **Manning B.D., Toker A.** AKT/PKB signaling: navigating the network // *Cell.* 2017. Vol. 169, N 3. P. 381–405.
36. **Tsubai T., Noda Y., Ito K., Nakao M., Seino Y., Oiso Y., Hamada Y.** Insulin elevates leptin secretion and mRNA levels via cyclic AMP in 3T3-L1 adipocytes deprived of glucose // *Heliyon.* 2016. Vol. 2, N 11. ID e00194.
37. **Lee M.J., Yang R.Z., Gong D.W., Fried S.K.** Feeding and insulin increase leptin translation. Importance of the leptin mRNA untranslated regions // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282, N 1. P. 72–80.
38. **Xiong Y., Xu Z., Wang Y., Kuang S., Shan T.** Adipocyte-specific DKO of Lkb1 and mTOR protects mice against HFD-induced obesity, but results in in-

- sulin resistance // *J. Lipid Res.* 2018. Vol. 59, N 6. P. 974–981.
39. Cong L., Chen K., Li J., Gao P., Li Q., Mi S., Wu X., Zhao A.Z. Regulation of adiponectin and leptin secretion and expression by insulin through a PI3K-PDE3B dependent mechanism in rat primary adipocytes // *Biochem. J.* 2007. Vol. 403, N 3. P. 519–525.
40. Moreno-Aliaga M.J., Swarbrick M.M., Lorente-Cebrian S., Stanhope K.L., Havel P.J., Martinez J.A. Sp1-mediated transcription is involved in the induction of leptin by insulin-stimulated glucose metabolism // *J. Mol. Endocrinol.* 2007. Vol. 38, N 5. P. 537–546.
41. Perez-Perez A., Maymo J., Gambino Y., Guadix P., Duenas J.L., Varone C., Sanchez-Margalet V. Insulin enhances leptin expression in human trophoblastic cells // *Biol. Reprod.* 2013. Vol. 89, N 1. ID 20.
42. Krycer J.R., Sharpe L.J., Luu W., Brown A.J. The Akt-SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism // *Trends Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 21, N 5. P. 268–276.
43. McClain D.A., Lubas W.A., Cooksey R.C., Hazel M., Parker G.J., Love D.C., Hanover J.A. Altered glycan-dependent signaling induces insulin resistance and hyperleptinemia // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002. Vol. 99, N 16. P. 10695–10699.
44. Cammisotto P.G., Bukowiecki L.J., Deshaies Y., Bhandayan M. Leptin biosynthetic pathway in white adipocytes // *Biochem. Cell. Biol.* 2006. Vol. 84, N 2. P. 207–214.
45. Lee M.J., Wang Y., Ricci M.R., Sullivan S., Russell C.D., Fried S.K. Acute and chronic regulation of leptin synthesis, storage, and secretion by insulin and dexamethasone in human adipose tissue // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292, N 3. P. E858–E864.
46. Roh C., Thoidis G., Farmer S.R., Kandror K.V. Identification and characterization of leptin-containing intracellular compartment in rat adipose cells // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 279, N 4. P. E893–E899.
47. Cammisotto P.G., Bukowiecki L.J. Mechanisms of leptin secretion from white adipocytes // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002. Vol. 283, N 1. P. 244–250.
48. Kolaczynski J.W., Nyce M.R., Considine R.V., Boden G., Nolan J.J., Henry R., Mudaliar S.R., Olefsky J., Caro J.F. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies *in vivo* and *in vitro* // *Diabetes.* 1996. Vol. 45, N 5. P. 699–701.
49. Lee M.J., Fried S.K. Multilevel regulation of leptin storage, turnover, and secretion by feeding and insulin in rat adipose tissue // *J. Lipid Res.* 2006. Vol. 47, N 9. P. 1984–1993.
50. Russell C.D., Ricci M.R., Brolin R.E., Magill E., Fried S.K. Regulation of the leptin content of obese human adipose tissue // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 280, N 3. P. E399–E404.
51. Wang Y., Ali Y., Lim C.Y., Hong W., Pang Z.P., Han W. Insulin-stimulated leptin secretion requires calcium and PI3K/Akt activation // *Biochem. J.* 2014. Vol. 458, N 3. P. 491–498.
52. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Учасова Е.Г., Фанаскова Е.В., Каретникова В.Н., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2017. Т. 163, № 5. С. 560–563.
53. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Borodkina D., Akbasheva O., Belik E., Karetnikova V., Brel N., Korkov A., Kashtalap V., Barbarash O. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipofibrokin indicator profiles post-myocardial infarction // *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. Vol. 17. ID 40.
54. Zeigerer A., Rodeheffer M.S., McGraw T.E., Friedman J.M. Insulin regulates leptin secretion from 3T3-L1 adipocytes by a PI 3 kinase independent mechanism // *Exp. Cell Res.* 2008. Vol. 314, N 11-12. P. 2249–2256.
55. Minokoshi Y., Kim Y.B., Peroni O.D., Fryer L.G., Muller C., Carling D., Kahn B.B. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // *Nature.* 2002. Vol. 415, N 6869. P. 339–343.
56. Lago F., Dieguez C., Gimez-Reino J., Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007. Vol. 3. P. 716–724.

INSULIN AND LEPTIN: DISPUTABLE AND UNSOLVED QUESTIONS OF THEIR INTERACTION

E.V. Belik¹, O.V. Gruzdeva^{1,2}, E.I. Palicheva^{1,2}

*¹Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6*

*²Kemerovo State Medical University of Minzdrav of Russia
650056, Kemerovo, Voroshilov str., 22a*

Leptin and its receptor are widely distributed mainly in white adipose tissue. Serum leptin concentration correlates with body mass index, and its levels decrease with fasting. Insulin appears to increase leptin mRNA and protein expression, as well as release by adipocytes, synthesized both in advance and *de novo*, and reduces the levels of adiponectin and its receptors. According to the literature, chronic hyperinsulinemia increases leptin levels. This review summarizes the latest knowledge on the effect of insulin on leptin synthesis and secretion; cellular mechanisms that control the synthesis and release of white adipose tissue are presented.

Keywords: leptin, insulin, adipocytes, obesity, insulin resistance.

*Статья поступила 7 марта 2019 г.,
принята в печать 25 марта 2019 г.*

ИНФОРМАЦИОННЫЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

М.В. Ежов¹, С.С. Бажан², А.И. Ершова³, А.Н. Мешков³, А.А. Соколов⁴, В.В. Кухарчук¹, В.С. Гуревич^{5,6}, М.И. Воевода², И.В. Сергиенко¹, Е.В. Шахтшнейдер², С.Н. Покровский¹, Г.А. Коновалов⁷, И.В. Леонтьева⁸, В.О. Константинов⁶, М.Ю. Щербак⁹, И.Н. Захарова¹⁰, Т.В. Балахонova¹, А.Е. Филиппов⁵, Н.М. Ахмеджанов³, О.Ю. Александрова¹¹, Б.М. Липовецкий¹²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

² НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва

⁴ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

⁵ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

⁶ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁷ Центр диагностики и инновационных медицинских технологий «КДЦ “Медси” на Белорусской», г. Москва

⁸ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

⁹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

¹⁰ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

¹¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

¹² Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, г. Санкт-Петербург

Данные клинические рекомендации представляют все современные аспекты этиологии, диагностики и лечения семейной гиперхолестеринемии как у взрослых, так и детей. Рекомендации подготовлены для размещения в соответствующем рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России в сети Интернет по адресу <http://cr.rosminzdrav.ru/>.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, холестерин липопротеидов низкой плотности, ксантомы.

CLINICAL GUIDELINES FOR FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

M.V. Ezhov¹, S.S. Bazhan², A.I. Ershova³, A.N. Meshkov³, A.A. Sokolov⁴, V.V. Kukharchuk¹, V.S. Gurevich^{5,6}, M.I. Voevoda², I.V. Sergienko¹, E.V. Shakhshneider², S.N. Pokrovsky¹, G.A. Kononov⁷, I.V. Leontyeva⁸, V.O. Konstantinov⁶, M.Yu. Shcherbakova⁹, I.N. Zakharova¹⁰, T.V. Balakhonova¹, A.E. Filippov⁵, N.M. Akhmedzhanov³, O.Yu. Aleksandrova¹¹, B.M. Lipovetsky¹²

¹ Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “St. Petersburg State University”, St. Petersburg, Russia

⁶ North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

⁷ Center for Diagnostics and Innovative Medical Technologies of the CDC Medsi in Belorusskaya, Moscow, Russia

⁸ SBEI of HE «NI Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁹ FSAEI of HE «Peoples’ Friendship University of Russia», Moscow, Russia

¹⁰ FGBOU DPO «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

¹¹ Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Russia

¹² Institute of Human Brain n.a. N.P. Bekhtereva of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

These guidelines represent all current aspects of etiology, diagnosis, and treatment of the clinical and statistical group of familial hypercholesterolemia in both adults and children in accordance with the requirements of the Ministry of Health of Russia.

Keywords: familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, coronary heart disease, low density lipoprotein cholesterol, xanthomas.

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия
апо В	— аполипопротеин В
АСБ	— атеросклеротическая бляшка
геСГХС	— гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
гоСГХС	— гомозиготная семейная гиперхолестеринемия
ГХС	— гиперхолестеринемия
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
КАГ	— коронароангиография
Лп(а)	— липопротеид(а)
ЛНП-рецептор	— рецептор липопротеидов низкой плотности
МСКТ	— мультиспиральная компьютерная томография
НОА	— Национальное общество по изучению атеросклероза
ОХС	— общий холестерин
РКО	— Российское кардиологическое общество
СГХС	— семейная гиперхолестеринемия
СД	— сахарный диабет

СС	— сердечно-сосудистый
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	— триглицериды
ТИА	— транзиторная ишемическая атака
ХС-ЛВП	— холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛНП	— холестерин липопротеидов низкой плотности
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭхоКГ	— эхокардиография
АРОВ	— ген аполипопротеина В
DLCN	— Dutch Lipid Clinic Network
EAS	— European atherosclerosis society (Европейское общество атеросклероза)
ESC	— European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)
LDLR	— ген рецептора липопротеидов низкой плотности
PCSK9	— пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9

Термины и определения

Гетерозиготная СГХС — СГХС, при которой дефектный ген ЛНП-рецептора передается от одного из родителей.

Гомозиготная СГХС — СГХС, при которой дефектный ген ЛНП-рецептора передается от обоих родителей.

ССЗ атеросклеротического генеза (от англ. ASCVD (Arteriosclerotic cardiovascular diseases); синонимы: атеросклеротические ССЗ; ССЗ, обусловленные атеросклерозом) — сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, к которым относятся ИБС, атеротромботический ишемический инсульт, ТИА, периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда $\geq 50\%$.

Раннее развитие ССЗ — развитие ССЗ атеросклеротического генеза у мужчин в возрасте <55 лет, у женщин — <60 лет.

Подростковый возраст — период роста и развития человека, который следует после детства и длится до достижения зрелого возраста, то есть с 10 до 19 лет.

Пробанд — первое лицо в семье, у которого выставлен диагноз наследственного заболевания, в данном случае СГХС.

Каскадный скрининг — поэтапная идентификация пациентов с СГХС среди членов семьи пробанда. По мере выявления новых пациентов с СГХС, их родственники также обследуются.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1.1. Определение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — моногенное заболевание с преимущественно аутомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте [1].

1.2 Этиология и патогенез

Развитие СГХС обусловлено дефектами генов белков, участвующих в метаболизме липопротеидов, в результате которых нарушается захват клетками ЛНП-частиц и в крови повышается уровень ХС-ЛНП [4, 5].

Самая частая генетическая причина СГХС — мутация в гене рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛНП-рецептора), который расположен главным образом на поверхности гепатоцитов и играет ключевую роль в связывании и выведении из кровотока циркулирующих ЛНП-частиц [6, 100]. На сегодняшний день известно более 1600 мутаций *LDLR*, способных нарушить функцию рецептора и вызывать развитие СГХС. Мутации в гене *LDLR* обуславливают от 85 до 90 % случаев СГХС [7].

Вторая по частоте причина — мутация в гене аполипопротеина В (АРОВ), кодирующего апобелок В100 (апоВ), входящий в состав ЛНП-частиц и ответственный за связывание ЛНП с рецептором. В результате изменений в гене половина ЛНП-частиц не способна связаться с ЛНП-рецептором [8]. Мутации гена *APOB* обеспечивают от 5 до 10 % случаев СГХС [9]. Выявлено несколько патогенных мутаций гена *APOB* [10]. Показано, что носители мутаций гена *LDLR* имеют более высокий уровень ОХС и ХС-ЛНП и более выраженные проявления атеросклероза артерий, чем носители мутаций гена *APOB* [18].

Третий ген, мутации в котором способны приводить к развитию СГХС, — это ген *PCSK9*, кодирующий пропротеинконвертазу субтилизин/кексин типа 9 — сериновую протеазу, участвующую в разрушении ЛНП-рецептора [11, 12, 56]. Мутации, приводящие к усилению функциональной активности *PCSK9* (миссенс-мутации), вызывают повышенное разрушение ЛНП-рецепторов, в результате чего уменьшается количество рецепторов на поверхности клетки и развивается ГХС [13]. Кроме того, мутации, усиливающие функциональную активность *PCSK9*, способны стимулировать синтез печенью липопротеидов, содержащих апоВ, что также приводит к ГХС [14]. Мутации гена *PCSK9* обеспечивают меньше 5 % случаев СГХС [7]. Уровни ХС-ЛНП у носителей миссенс-мутаций *PCSK9* варьируют от относительно умеренных до очень высоких [16].

Мутации в генах *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1* имеют рецессивный тип наследования и клинически проявляются только как гомозиготная форма СГХС [5].

В последнее время в качестве генов-кандидатов, мутации в которых вызывают развитие СГХС, рассматриваются также *STAP1*, *LIPA* и *PNPLA5* [17].

Согласно современной концепции развития атеросклероза, в соответствии с липидно-инфильтрационной теорией формирование атеросклеротической бляшки обусловлено поступлением в субэндотелиальное пространство как нативных, так и окисленных (модифицированных) ЛНП. Чем выше уровень последних в плазме крови, тем интенсивнее протекает этот процесс [19]. Более того, при длительном нахождении ЛНП в крови вероятность окисления частиц возрастает [6]. Пациенты с СГХС характеризуются длительной экспозицией высокого уровня ХС-ЛНП в кровотоке, что и обуславливает раннее и прогрессирующее развитие атеросклероза.

На развитие атеросклероза, в частности ИБС, у пациентов с СГХС оказывают влияние те же

факторы риска, что и у лиц без СГХС [20]: модифицируемые (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), курение, низкая физическая активность, ожирение) и немодифицируемые факторы (мужской пол, возраст, отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ)). Дополнительные факторы риска атеросклероза, помимо ГХС, увеличивают смертность при СГХС [21].

1.3. Эпидемиология

Согласно метаанализу 2017 г., распространенность гетерозиготной СГХС в мире составляет 1 на 250 человек [153]. По данным недавнего эпидемиологического исследования, проведенного в двух регионах Российской Федерации, распространенность СГХС составляет 1 на 108 человек [23]. Распространенность гоСГХС — значительно меньше (1 на 300 тыс. — 1 млн человек) [1]. Среди лиц с гиперхолестеринемией СГХС встречается значительно чаще — в 5–10 % случаев [1].

СГХС является причиной развития ИМ до 45 лет в 20 % случаев [7]. Пациенты с СГХС имеют также повышенный риск развития преждевременной смерти [7]. У мужчин, больных геСГХС, в случае отсутствия лечения ИБС развивается к 30 годам у 5,4 %, к 50 годам — у 51,4 %, к 60 годам — у 85,4 %, а у женщин к 60 годам — у 53,3 % [24]. Согласно докладу ВОЗ (1997), 50 % мужчин с геСГХС умирают в возрасте до 60 лет из-за ИБС [25]. В России продолжительность жизни у мужчин с геСГХС 53 года, у женщин — 62 года [26].

У нелеченных пациентов с гоСГХС атеросклероз развивается в возрасте до 20 лет и продолжительность жизни составляет не более 30 лет [15].

1.4. Кодирование по МКБ 10

Нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии (E78):

- E78.0 — чистая гиперхолестеринемия;
- E78.2 — смешанная гиперлипидемия.

1.5. Классификация

В зависимости от типа наследования выделяют следующие формы СГХС:

- гетерозиготная;
- гомозиготная.

Уровень общего холестерина (ОХС) у пациентов с гетерозиготной формой СГХС (геСГХС), когда генетический дефект унаследован от одного из родителей, обычно составляет 7,5–14 ммоль/л. При гомозиготной СГХС (гоСГХС), при которой генетический дефект унаследован

от обоих родителей, — 14–26 ммоль/л [1]. Особого внимания заслуживают носители гоСГХС, у которых тяжелая гиперхолестеринемия (ГХС) приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) уже в детстве и юности [3].

В соответствии с диагностическими критериями Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) по вероятности наличия геСГХС выделяют:

- определенную СГХС;
- вероятную СГХС;
- возможную СГХС.

В соответствии с критериями Саймона Брума (Simon Broome) по вероятности наличия геСГХС выделяют:

- определенную СГХС;
- вероятную СГХС.

1.6. Клиническая картина

Поскольку СГХС является результатом генетического нарушения или нарушений, ГХС развивается уже с рождения и приводит к раннему развитию прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. В связи с тем что ГХС сама по себе не вызывает никаких жалоб, заболевание длительные годы протекает бессимптомно и зачастую манифестирует в виде ИБС, в частности, инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной смерти.

У 30–55 % пациентов с СГХС выявляются сухожильные ксантомы, которые можно обнаружить в любом возрасте [22]. Патогномичным признаком для СГХС является липоидная дуга роговицы, выявляемая в возрасте до 45 лет. Для пациентов с гоСГХС характерны также кожные ксантомы [7].

Пациенты с СГХС, даже при отсутствии ССЗ атеросклеротического генеза, относятся к группе высокого риска, а при их наличии — к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений [1].

2. ДИАГНОСТИКА

Наиболее целесообразным подходом для выявления новых случаев СГХС является проведение целевого скрининга, направленного на диагностику данного заболевания среди следующих категорий лиц:

- с индивидуальным и/или семейным анамнезом ГХС (ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослых или ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС-ЛНП > 3,5 ммоль/л у детей);
- с индивидуальным анамнезом раннего (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развития ССЗ атеросклеротического генеза;
- с кожными/сухожильными ксантомами или периорбитальными ксантелазмами [1, 27, 51].

Сама диагностика СГХС основывается на применении критериев, разработанных для взрослых и детей с геСГХС и для пациентов с гоСГХС (см. ниже). Необходимая информация для применения данных критериев должна быть получена в ходе диагностического обследования согласно п. 2.1–2.4. Сами критерии и методология работы с ними приведены в Приложениях Г1, Г3–Г5.

- Рекомендуется проведение обследования, направленного на исключение причин вторичных гиперлипидемий, у всех лиц с подозрением на СГХС [1, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. В Приложении Г6 приведены основные заболевания/состояния, а также лекарственные препараты, которые могут обуславливать развитие вторичных гиперлипидемий. При этом наличие у пациента этих факторов не исключает диагноз «СГХС». Возможно сочетание СГХС и вторичных нарушений липидного обмена.

Установление диагноза «геСГХС»

- Рекомендуется для установления диагноза «геСГХС» у взрослых пациентов старше 17 лет использовать диагностические критерии Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) (см. Приложение Г1) [1, 27–29].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Для определения 95%-го перцентиля уровня ЛНП в зависимости от пола и возраста следует использовать значения, приведенные в Приложении Г2 (Популяционные показатели ХС-ЛНП в зависимости от пола и возраста, по данным исследования ЭССЕ-РФ) [52].

- Рекомендуется использовать критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry) для установления диагноза «геСГХС» у взрослых пациентов только в случаях отсутствия возможности определения ХС-ЛНП (см. Приложение Г3) [1, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется для установления диагноза «геСГХС» у детей и подростков в возрасте до 16 лет использовать критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry, см. Приложение Г3) и/или модифицированные критерии экспертов Европейского общества по атеросклерозу (EAS, 2015, см. Приложение Г4), которые могут быть использованы у детей и подростков до 19 лет [1, 29, 30, 51].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Установление диагноза «гоСГХС»

- Рекомендуется использовать критерии, предложенные экспертами европейского общества по атеросклерозу (EAS, 2014, см. Приложение Г5), для установления диагноза «гоСГХС» у всех пациентов [31].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется во время сбора жалоб и анамнеза у всех лиц с подозрением на СГХС выяснить наличие у них ССЗ атеросклеротического генеза (см. главу «Термины и определения») [1, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Основным осложнением СГХС является развитие атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний. Поэтому при расспросе необходимо оценить наличие жалоб, характерных для ИБС, атеросклероза артерий головного мозга и периферических артерий. Стоит отметить, что лица с СГХС на доклинической стадии заболевания могут и не предъявлять никаких жалоб. При наличии в анамнезе пациента ССЗ атеросклеротического генеза важно установить возраст постановки диагноза. Для СГХС характерно раннее (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) развитие ССЗ атеросклеротического генеза.

- Рекомендуется во время сбора анамнеза уточнить наличие атеросклеротических изменений коронарных, сонных и периферических артерий по результатам проводившихся ранее исследований [1, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Для СГХС характерно раннее (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) появление атеросклеротического поражения коронарных, сонных и периферических артерий.

- Рекомендуется во время сбора анамнеза выяснить дату и результаты первого в течение жизни определения ОХС и/или ХС-ЛНП, а также наиболее высокие из зарегистрированных значений этих параметров [30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. При СГХС уровень ОХС и/или ХС-ЛНП будет стабильно повышен, начиная с детского возраста, в течение всей жизни. Кроме того, нужно уточнить факт приема и дозировку гиплипидемических препаратов на момент каждого определения липидов крови.

- Рекомендуется во время сбора анамнеза расспросить о наличии раннего (у мужчин < 55 лет;

у женщин < 60 лет) начала ССЗ атеросклеротического генеза у родственников пациента как минимум первой степени родства (отец, мать, родные братья и сестры) [1, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется во время сбора анамнеза расспросить о наличии высоких значений ОХС (у взрослых > 7,5 ммоль/л, у детей > 6,5 ммоль/л) и/или ХС-ЛНП (у взрослых > 5 ммоль/л, у детей > 3,5 ммоль/л) у родственников пациента как минимум первой степени родства (отец, мать, дети, родные братья и сестры) [1, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Особенно важны данные семейного анамнеза при обследовании детей и подростков с подозрением на СГХС, так как у них, кроме повышенного уровня ХС-ЛНП, зачастую, особенно в случае геСГХС, не удается выявить других фенотипических проявлений ГХС: ксантом, липоидной дуги роговицы, атеросклеротических изменений в артериях.

2.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется провести осмотр и пальпацию следующих сухожилий: ахилловых, разгибателей пальцев рук, трицепсов и коленных суставов с целью диагностики наличия сухожильных ксантом [1, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Выявление сухожильных ксантом является патогномоничным признаком СГХС, однако отсутствие ксантом не исключает диагноза «СГХС».

- Рекомендуется провести осмотр кожных покровов с целью диагностики наличия туберозных ксантом на коже [1, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Наличие кожных туберозных ксантом в молодом возрасте характерно в большей степени для гоСГХС. Однако их отсутствие не исключает диагноза «СГХС». Кожные ксантелазмы не являются патогномоничным признаком СГХС.

- Рекомендуется провести осмотр роговицы обоих глаз с целью диагностики липоидной дуги роговицы [1, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Наличие липоидной дуги роговицы является патогномоничным признаком СГХС только в случае ее обнаружения в возрасте до 45 лет.

2.3. Лабораторная диагностика

- Рекомендуется определять уровень ХС-ЛНП всем лицам с подозрением на СГХС [1, 29, 30, 80, 83, 86].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Определение уровня ХС-ЛНП должно проводиться исходно всем пациентам с гиперхолестеринемией. Если уровень триглицеридов $\leq 4,5$ ммоль/л, то расчет ХС-ЛНП нужно проводить по формуле Фридвальда (см. ниже). Эффективность гиполипидемической терапии в плане снижения СС рисков также напрямую связана со снижением уровня ХС-ЛНП. Каждый 1 ммоль/л снижения ХС-ЛНП ассоциируется с уменьшением относительного риска развития ИБС на 20 %, поэтому необходима оценка динамики этого показателя на фоне лечения [80, 83, 86].

Уровень ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациентов старше 16 лет или > 3,5 ммоль/л у детей и подростков до 15 лет является основным фенотипическим признаком СГХС.

У детей с уровнем ХС-ЛНП более 11 ммоль/л требуется проводить диагностику гоСГХС. Измерять уровень холестерина у детей следует начиная с двухлетнего возраста, если у родителей имеется СГХС, ксантоматоз или раннее начало ИБС. В таких семьях все лица должны быть обследованы для исключения СГХС как можно раньше [30].

- Рекомендуется проводить прямое определение уровня ХС-ЛНП в случае, когда его нельзя рассчитать по формуле Фридвальда [28].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. При уровне триглицеридов > 4,5 ммоль/л данная формула дает некорректные результаты, поэтому в этом случае применять формулу Фридвальда нельзя и необходимо проводить прямое биохимическое определение уровня ХС-ЛНП.

- Рекомендуется в случае выявления повышения ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациентов старше 16 лет или > 3,5 ммоль/л у детей и подростков до 15 лет проводить его повторное измерение не позднее чем через 3 месяца с целью исключения влияния индивидуальной и лабораторной вариабельности на данный показатель [1, 28, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется определять уровень ОХС всем лицам с подозрением на СГХС с целью расчета уровня ХС-ЛНП по формуле Фридвальда и для постановки диагноза геСГХС по кри-

териям Саймона Брума в случае невозможности определения ХС-ЛНП [1, 28].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии. Формула Фридвальда позволяет, зная значения ОХ, ХС-ЛВП и триглицеридов, рассчитать концентрацию ХС-ЛНП:

Концентрация ХС-ЛНП (ммоль/л) = $ОХ - (ХС-ЛВП + ТГ/2,2)$.

Если концентрация ОХС, ХС-ЛВП и триглицеридов выражена в мг/дл, то данная формула имеет следующий вид:

Концентрация ХС-ЛНП (мг/дл) = $ОХС - (ХС-ЛВП + ТГ/5)$.

• Рекомендуется определять уровень ХС-ЛВП всем лицам с подозрением на СГХС с целью расчета уровня ХС-ЛНП по формуле Фридвальда [1, 28].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется определять уровень триглицеридов всем лицам с подозрением на СГХС с целью расчета уровня ХС-ЛНП по формуле Фридвальда и исключения наличия сопутствующей гипертриглицеридемии [1, 28].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется с целью подтверждения диагноза «гоСГХС» проведение молекулярно-генетического исследования, направленного на выявление патогенных или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1* [30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется с целью подтверждения диагноза «геСГХС» проведение молекулярно-генетического исследования, направленного на патогенные или вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, у лиц с суммой баллов 6 и более согласно клиническим критериям DLCN или при постановке диагноза «геСГХС» согласно критериям Саймона Брума [30, 175, 176].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии. Постановка диагноза «геСГХС» возможна без выполнения молекулярно-генетического исследования по клиническим критериям, однако выявление конкретной генной мутации существенно облегчает постановку диагноза «СГХС» и последующее проведение каскадного скрининга, уточняет риск развития ССЗ, а также может быть полезным при планировании семьи. Кроме того, выявление мутации нередко увеличивает приверженность пациента к терапии. Согласно

рандомизированному исследованию, генетическое подтверждение диагноза «СГХС» усиливает веру в эффективность медикаментозного снижения уровня холестерина [45].

2.4. Инструментальная диагностика

• Рекомендуется всем взрослым пациентам 30 лет и старше с подозрением на СГХС, не имеющим диагноза ИБС, проводить оценку предтестовой (априорной) вероятности ИБС с решением вопроса о необходимости и выборе метода дальнейшей диагностики ИБС, с последующей стратификацией риска СС осложнений и выбором тактики лечения согласно действующим клиническим рекомендациям «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (КР155) [1, 33, 120, 130].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

• Рекомендуется у пациентов младше 30 лет с подозрением на СГХС, не имеющим диагноза «ИБС», решение вопроса о необходимости диагностики ИБС проводить с учетом клинической картины пациента, данных ЭКГ, снятой в покое, мнения врача-кардиолога, применимости и доступности имеющихся методов диагностики ИБС [33].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии. Раннее развитие ИБС является одним из критериев постановки диагноза «геСГХС» по клиническим критериям.

• Рекомендуется проводить диагностику наличия атеросклеротического поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей у взрослых лиц с подозрением на СГХС при помощи УЗИ во всех случаях, когда такое обследование не проводилось ранее в течение последних 12 месяцев [1, 28, 50, 51, 149, 151].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии. Оценка наличия атеросклероза сонных артерий и артерий нижних конечностей у взрослых необходима как для постановки диагноза «СГХС» согласно диагностическим критериям, так и стратификации риска СС осложнений и определения тактики лечения.

2.5. Каскадный скрининг

• Рекомендуется с целью исключения/подтверждения заболевания СГХС обследовать родственников первой, второй, и, если возможно, третьей степени родства пациента с установленным диагнозом «СГХС» (каскадный скрининг) [1, 29, 30, 55].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

Комментарии. Каскадный скрининг — поэтапная идентификация пациентов с СГХС среди членов семьи пробанда (первого лица в семье с установленным диагнозом «геСГХС»), т.е. первого лица в семье, у которого выставлен диагноз «СГХС». По мере выявления новых пациентов с СГХС, их родственники также обследуются. Каскадный скрининг — наиболее целесообразный способ диагностики ранее не диагностированной СГХС, так как он позволяет выявить пациентов с СГХС, в том числе на доклинической стадии. Это позволяет проводить профилактические мероприятия, включающие изменение образа жизни, коррекцию факторов риска ССЗ и адекватную лекарственную терапию, снижающую уровень холестерина в крови и предотвращающую развитие сердечно-сосудистых осложнений. Родственники **первой степени родства:** родители (мать, отец) и дети (сын, дочь), брат и сестра; **второй:** бабушка, дедушка и внуки, внучки, дядя, тетя и племянники, племянницы; **третьей:** прадед, прабабушка и правнуки, правнучки; двоюродные брат и сестра.

- Рекомендуется разъяснять пациенту важность проведения каскадного скрининга и приглашения его родственников на обследование, поскольку раннее выявление среди них новых случаев СГХС позволит начать профилактические мероприятия и лекарственную терапию, направленные на предотвращение развития сердечно-сосудистых осложнений [29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется в случае, если у пробанда было проведено молекулярно-генетическое обследование и выявлен патогенный или вероятно патогенный вариант нуклеотидной последовательности генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, проведение генетического каскадного скрининга у родственников пробанда с целью определения у них наличия или отсутствия данного генетического варианта [1, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется при подтверждении наличия патогенных или вероятно патогенных вариантов у родственника поставить ему диагноз «СГХС», даже если уровень ХС-ЛНП у него ниже диагностических значений, характерных для данного заболевания [30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется при отсутствии данных молекулярно-генетического обследования пробанда проводить фенотипический каскадный скрининг среди его родственников, основанный на применении критериев диагностики СГХС у родственников пробанда (см. Приложение Г7) [1, 18, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Учитывая более высокую вероятность наличия СГХС у родственников пробанда (вероятность 50 % для родственников 1-й степени родства и 25 % для 2-й степени) по сравнению с общепопуляционной (ориентировочно 1/200), применение отдельных критериев для родственников повышает чувствительность при достаточной специфичности по сравнению с критериями, применяемыми у пробанда. Высокая чувствительность (93 %) и специфичность (82 %) этих критериев в диагностике СГХС были продемонстрированы и для российской популяции [53].

- Рекомендуется отслеживать долю обследованных родственников пробанда в рамках каскадного тестирования. Если остаются необследованные родственники, необходимо обсудить возможности их обследования с пробандом или его законным представителем (если пробанд младше 18 лет) [30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

2.6. Оценка сердечно-сосудистого риска

- Не рекомендуется применять общераспространенные шкалы для оценки СС риска (Фремингемская шкала, шкала SCORE) у пациентов с СГХС [126].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется всех лиц с СГХС без ССЗ атеросклеротического генеза относить к категории лиц высокого СС риска, при наличии ССЗ — к категории очень высокого СС риска [28, 127].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется для уточнения индивидуального СС риска и его дальнейшей модификации оценивать у каждого пациента с СГХС наличие таких факторов риска атеросклероза, как АГ, курение, СД, повышенный уровень ТГ (>1,7 ммоль/л), низкий уровень ХС-ЛВП (<1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин) [20, 47, 128].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется для уточнения индивидуального СС риска и его дальнейшей модификации оценивать у каждого пациента с СГХС уровень липопротеида(а) (патологически значимым следует рассматривать повышение уровня липопротеида(а) > 50 мг/дл) [20, 128].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется всем пациентам, включая детей, с гоСГХС после постановки диагноза

проведение коронароангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий с контрастированием для оценки степени атеросклеротического поражения коронарных артерий [1, 33].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

3. ЛЕЧЕНИЕ

- Рекомендуется направлять лиц с выявленной СГХС в центры, специализирующиеся на лечении нарушений липидного обмена с целью подтверждения диагноза, определения тактики лечения, проведения каскадного скрининга и диспансерно-динамического наблюдения [29, 32].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

3.1. Немедикаментозное лечение (все пациенты)

- Рекомендуется всем пациентам с СГХС вне зависимости от их возраста в обязательном порядке проводить консультирование по вопросам диеты, физической активности, образа жизни [1, 29, 30, 118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется давать рекомендации по здоровому питанию и физической активности пациенту с СГХС при каждом визите к врачу [30, 118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Пациенты с СГХС могут испытывать чувство вины или стыда, если они нарушают диетические рекомендации или если получен анализ с ненадлежащим уровнем холестерина. Нравоучительный подход при консультировании по вопросам коррекции образа жизни и диеты может усиливать вышеуказанные чувства у пациентов, что необходимо учитывать при консультировании пациентов [41].

3.1.1. Диета

- Рекомендуется всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС и ХС-ЛНП и риска развития ССЗ соблюдение диеты с ограничением потребления насыщенных жиров (<7 % от потребляемых кал/день) и трансжиров (<1 % кал/день) за счет введения в рацион моно- (орехи, нерафинированное оливковое масло) и полиненасыщенных (рыба, льняное масло) жирных кислот в количестве, обеспечивающем до 30 % суточного калоража [63–65].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств B).

- Рекомендуется всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС и ХС-ЛНП огра-

ничить потребление холестерина до 200 мг/день [1, 29, 66].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС и ХС-ЛНП регулярное потребление пищи, богатой растительной клетчаткой (по крайней мере 5 порций овощей и фруктов в день) [67, 68].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств A).

- Рекомендуется всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС и ХС-ЛНП регулярное потребление пищевых продуктов, обогащенных станолами и стеролами [69, 70].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств A).

- Рекомендуется консультирование родителей пациента с СГХС врачом-диетологом по вопросам здорового питания ребенка, начиная с 2-летнего возраста. Диетические рекомендации аналогичны рекомендациям для взрослых с СГХС, однако необходимо соблюдать особую осторожность, чтобы избежать недостатка калорий (если вес нормальный), и контролировать кривую роста [20, 129].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

3.1.2. Физическая активность

- Рекомендуется всем пациентам с СГХС с целью снижения уровня ОХС, ХС-ЛНП, триглицеридов и повышения ХС-ЛВП аэробная физическая активность умеренной интенсивности (или выше по согласованию с врачом) по меньшей мере 30 минут в день в течение не менее чем 5 дней в неделю. Лиц, которые по состоянию здоровья, не могут выполнять умеренно интенсивную физическую нагрузку, необходимо мотивировать к выполнению максимально переносимой для них физической активности [71–73].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств A).

- Рекомендуется при выборе физической активности отдавать предпочтение той, которая была бы максимально доступна для пациента в ежедневном режиме, к примеру, быстрая ходьба, подъем по лестнице, езда на велосипеде [30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

3.1.3. Отказ от курения

- Рекомендуется доводить до сведения всех курящих пациентов с установленным диагнозом «СГХС» информацию о необходимости полного отказа от курения, поскольку они уже имеют высокий риск развития СС осложнений [74–76].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств А).

- Рекомендуется доводить до сведения всех некурящих пациентов с установленным диагнозом «СГХС», в том числе подростков, информацию о необходимости избегать как активного, так и пассивного курения, поскольку они уже имеют высокий риск развития СС осложнений [77, 78].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств А).

- Рекомендуется с целью повышения эффективности отказа от курения активно применять фармакологические подходы [79].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств В).

3.2. Медикаментозное лечение взрослых пациентов

3.2.1. Общие положения для гетеро- и гомозиготной СГХС

- Рекомендуется информировать пациентов с СГХС о необходимости гипоплипидемической терапии в течение всей жизни с целью профилактики развития СС осложнений [80, 81, 84].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств В).

- Рекомендованный целевой уровень ХС-ЛНП для взрослых пациентов с СГХС, имеющих хотя бы одно ССЗ атеросклеротического генеза, составляет менее 1,5 ммоль/л [82, 83, 87].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств В).

- Рекомендованный целевой уровень ХС-ЛНП для взрослых пациентов с СГХС, не имеющих в анамнезе ССЗ атеросклеротического генеза, составляет менее 2,5 ммоль/л [84, 86].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств В).

- Рекомендуется всем взрослым пациентам с установленным диагнозом «СГХС» назначить терапию статинами в высокоинтенсивном режиме с целью достижения целевого уровня ХС-ЛНП [83, 85].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств В).

Комментарии. Высокоинтенсивная терапия статинами подразумевает назначение аторвастатина** в дозе 40–80 мг/сут или розувастатина** – 20–40 мг/сут.

- Рекомендуется у взрослых лиц с СГХС стремиться к назначению максимально рекомендованных (согласно инструкции по применению) или максимально переносимых доз статинов [83, 85].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств В).

3.2.2. Дополнение к лечению взрослых лиц с геСГХС

- Рекомендуется назначить эзетимиб** 10 мг/сут и/или ингибитор PCSK9 взрослым пациентам с СГХС в случае, если назначение статинов противопоказано или имеется доказанная непереносимость статинов [179–183].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств В).

Комментарии. Определение непереносимости статинов (выполнение всех перечисленных условий [184]):

1. Непереносимость как минимум двух статинов, один из которых в минимальной стартовой дозе, второй – в любой дозе.
2. Непереносимость выражается в развитии подтвержденных, непереносимых побочных эффектов, ассоциированных с приемом статинов, или значимом отклонении лабораторных показателей.
3. Исчезновение или уменьшение проявлений побочных эффектов на фоне уменьшения дозы статина или прекращения его приема.
4. Развитие побочных эффектов не должно быть обусловлено лекарственными взаимодействиями или другими состояниями, повышающими риск непереносимости статинов.

- Рекомендуется назначить эзетимиб** 10 мг/сут и/или ингибитор PCSK9 в комбинации со статинами взрослым пациентам с СГХС в случае, если на фоне приема максимально рекомендованных (согласно инструкции по применению) или максимально переносимых пациентом доз статинов уровень ХС-ЛНП остается выше 2,5 ммоль/л при отсутствии или выше 1,5 ммоль/л при наличии ССЗ атеросклеротического генеза [88, 91–95].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств В).

Комментарии. Выбор между эзетимибом или ингибиторами PCSK9 должен проводиться исходя из необходимой для достижения целевого уровня степени снижения ХС-ЛНП, принимая во внимание, что эзетимиб уменьшает уровень ХС-ЛНП примерно на 20 %, а ингибиторы PCSK9 – на 60 %. Ингибиторы PCSK9: эволокумаб** 140 мг п/к 1 раз в 2 недели или алирокумаб** 75–150 мг п/к 1 раз в 2 недели. Данная схема обоснована к применению также в амбулаторных условиях, условиях стационара, дневного стационара (включая пациентов, нуждающихся в применении метода афереза. См. раздел 3.5).

3.2.3 Дополнение к лечению взрослых лиц с гоСГХС

- Рекомендуется назначить эзетимиб** 10 мг/сут и/или эволокумаб** 420 мг п/к 1 раз в месяц пациентам с гоСГХС ≥ 12 лет, не получающим ЛП аферез, дополнительно к максимально подобранной терапии статинами в случае, если на фоне их приема уровень ХС-ЛНП остается выше 2,5 ммоль/л при отсутствии или выше 1,5 ммоль/л при наличии ССЗ атеросклеротического генеза [96, 115].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств B).

Комментарий. В настоящий момент среди ингибиторов PCSK9 только эволокумаб имеет показание для лечения гоСГХС с 12 лет.

- Рекомендуется назначить эзетимиб** 10 мг/сут и/или эволокумаб** 420 мг п/к 2 раза в месяц в соответствии с графиком ЛП афереза пациентам с гоСГХС, получающим ЛП аферез, дополнительно к максимально подобранной терапии статинами в случае, если на фоне ее приема уровень ХС-ЛНП остается выше 2,5 ммоль/л при отсутствии или выше 1,5 ммоль/л при наличии ССЗ атеросклеротического генеза [96, 177].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств B).

Комментарий. Более подробно показания для проведения ЛП афереза приведены в соответствующем разделе данных рекомендаций.

3.3. Медикаментозное лечение пациентов детского возраста

3.3.1 Общие положения для гетеро- и гомозиготной СГХС

- Рекомендованный целевой уровень ХС-ЛНП у мальчиков и девочек с СГХС в возрасте до 10 лет составляет $<4,0$ ммоль/л [1, 29, 30, 97, 98].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендованный целевой уровень ХС-ЛНП у мальчиков и девочек с СГХС в возрасте старше 10 лет составляет $< 3,5$ ммоль/л [1, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендованный целевой уровень ХС-ЛНП у детей с СГХС при наличии ССЗ атеросклеротического генеза составляет $< 1,8$ ммоль/л [31].

Уровень убедительности рекомендаций IIb (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется в качестве препаратов первой линии для лечения СГХС у детей назначать статины, одобренные для клинического применения в детском возрасте [99–107].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств B).

Комментарий. В настоящий момент в РФ для лечения гиперхолестеринемии у детей с геСГХС за-

регистрированы аторвастатин с 10 лет, симва-
статин с 10 лет и флувастатин с 9 лет. Однако
в дальнейшем другие статины могут получить по-
казания для назначения в детском возрасте. Так, в
США и ЕС для лечения детей с СГХС 10 лет
одобрен симвастатин, ловастатин, аторваста-
тин, флувастатин. Кроме того, правастатин
одобрен в США с 8 лет, а розувастатин – в ЕС
с 6 лет [51].

- Рекомендуется назначить эзетимиб** 10 мг/сут в комбинации со статинами детям с СГХС, если на фоне приема максимально рекомендо-
ванных (согласно инструкции по приме-
нению) или максимально переносимых пациен-
том доз статинов не удается достичь обозначен-
ных выше целевых уровней ХС-ЛНП [1, 29, 30].

**Уровень убедительности рекомендаций I (уро-
вень достоверности доказательств C).**

Комментарий. В настоящий момент в РФ
эзетимиб** 10 мг/сут зарегистрирован для лечения
гиперхолестеринемии у детей с геСГХС с 10 лет.

- Рекомендуется назначить эзетимиб** 10 мг/сут в виде монотерапии детям с 10 лет с СГХС в случае, если назначение статинов про-
тивопоказано или имеется доказанная непере-
носимость статинов [30].

**Уровень убедительности рекомендаций I (уро-
вень достоверности доказательств C).**

- Рекомендуется информировать детей с установленным диагнозом «СГХС» и их родите-
лей о необходимости гиполипидемической те-
рапии в течение всей жизни с целью профилак-
тики развития СС осложнений [30, 84, 99].

**Уровень убедительности рекомендаций I (уро-
вень достоверности доказательств C).**

- Рекомендуется проводить регулярный мо-
ниторинг развития ребенка с СГХС с участием
врача-педиатра и врача-детского кардиолога [1].

**Уровень убедительности рекомендаций I (уро-
вень достоверности доказательств C).**

3.3.2. Дополнение к лечению детей с геСГХС

- Рекомендуется инициировать терапию ста-
тинами, начиная с низких доз, как у мальчи-
ков, так и у девочек с установленным диагно-
зом геСГХС с возраста 8 лет и старше в случае,
если на фоне коррекции диеты и уровня фи-
зической активности ХС-ЛНП остается выше
указанных целевых значений как минимум при
двух последовательных измерениях [1, 29, 100].

**Уровень убедительности рекомендаций I (уро-
вень достоверности доказательств C).**

3.3.3. Дополнение к лечению детей с гоСГХС

- Рекомендуется наблюдение детей с гоСГХС
в центрах, специализирующихся на лечении на-
рушений липидного обмена, так как дети с

гоСГХС относятся к группе очень высокого риска развития ранних (до 20 лет), в том числе фатальных, СС осложнений [29, 32].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

- Рекомендуется начать гиполипидемическую терапию детей с гоСГХС как можно раньше после постановки диагноза [29, 109].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

- Рекомендуется назначить максимально переносимую терапию статинами в сочетании с эзетимибом** 10 мг/сут с целью дополнительного снижения ХС-ЛНП [29, 109–115].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств В).

- Рекомендуется у детей с гоСГХС в возрасте ≥ 12 лет в случае недостижения целевого уровня ХС-ЛНП добавить к комплексной медикаментозной терапии эволокумаб** 420 мг п/к 1 раз в месяц при отсутствии или эволокумаб** 420 мг п/к 2 раза в месяц при наличии сопутствующего ЛП афереза [96, 177].

Уровень убедительности рекомендаций IIb (уровень достоверности доказательств В).

Комментарий. В настоящий момент среди ингибиторов PCSK9 только эволокумаб имеет показание для лечения гоСГХС с 12 лет.

3.4. Аферез липопротеидов

Аферез липопротеидов (ЛП аферез) — группа селективных методов экстракорпоральной гемокоррекции, обеспечивающих селективное и эффективное удаление из крови холестерина и атерогенных липопротеидов.

Существует 6 методов ЛП афереза, использующих различные свойства атерогенных липопротеидов для их удаления и базирующихся на разных технологиях: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция липопротеидов.

В основе удаления липопротеидов при каскадной и липидной фильтрации лежит их размер, при гепарин-индуцированной преципитации липопротеидов — способность липопротеидов к осаждению в присутствии гепарина при достижении рН плазмы уровня 5,2, при аффинной и иммунной сорбции — физико-химические и биохимические свойства апобелков, входящих в состав липопротеидов.

Выбор предпочтительного метода ЛП афереза определяется особенностями конкретного пациента и возможностями лечебного учреждения. ЛП аферез является «золотым» стандартом лечения гомозиготной СГХС.

- Рекомендуется проведение ЛП афереза пациентам с диагнозом «гоСГХС», начиная с 7 лет, регулярно длительно с периодичностью 1 раз в 1–2 недели в случае, если не удастся добиться целевого уровня ХС-ЛНП (целевой уровень для пациентов с гоСГХС без СС3 атеросклеротического генеза составляет менее 2,5 ммоль/л, при наличии СС3 атеросклеротического генеза — менее 1,5 ммоль/л) [54, 154–158].

Уровень убедительности рекомендаций GPP (сложившаяся клиническая практика).

- Рекомендуется проведение ЛП афереза лицам с геСГХС при наличии у них СС3, обусловленными атеросклерозом, при недостаточной эффективности и/или непереносимости максимально возможной медикаментозной липидснижающей терапии в сочетании с диетой. Лечение должно осуществляться программно длительно с периодичностью 1 раз в 2–4 недели [54, 154, 157, 159–164].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств А).

Комментарий. Под недостаточной эффективностью медикаментозной липидснижающей терапии понимают случаи:

- когда у пациентов с СС3, обусловленными атеросклерозом, уровень ХС-ЛНП остается выше 4,1 ммоль/л после 6 месяцев максимально возможной медикаментозной липидснижающей терапии в сочетании с диетой;

- когда существуют объективные доказательства прогрессирования атеросклероза, даже несмотря на достижение более низких уровней ХС-ЛНП, а также имеют место рестенозы после реваскуляризирующих операций на сосудах или реваскуляризирующие операции на сосудах противопоказаны или невозможны.

- ЛП аферез рекомендуется взрослым пациентам с СС3, обусловленными атеросклерозом при геСГХС в сочетании с высоким уровнем липопротеида(а) [Лп(а)] > 60 мг/дл в случае, если не удастся добиться уровня Лп(а) < 60 мг/дл. Лечение должно осуществляться программно длительно с периодичностью 1 раз в 2 недели [157, 165–170].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств В).

- ЛП аферез рекомендован при геСГХС при отмене медикаментозной липидснижающей терапии в связи с беременностью при высоком риске СС осложнений [54, 171–174].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств С).

3.5. Особенности лечения женщин репродуктивного возраста

- Рекомендуется информировать женщину, больную СГХС, что наличие заболевания СГХС

само по себе не является противопоказанием для беременности или грудного вскармливания [30, 133].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Женщины с СГХС, которые планируют беременность или беременны, должны пройти экспертное обследование как у гинеколога, так и у кардиолога. Необходима оценка риска ишемической болезни сердца, а также исключение стеноза аорты, что особенно важно для женщин с гоСГХС. Вопросы отмены гиполипидемической терапии перед планируемой беременностью представлены в разделе «Лечение».

- Рекомендуются женщинам репродуктивного возраста с диагнозом «СГХС» пользоваться надежными методами контрацепции (комбинированные оральные контрацептивы, внутриматочные устройства, барьерные методы) на фоне приема гиполипидемической терапии [1, 29, 116].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуются женщинам репродуктивного возраста с диагнозом СГХС отменить любую гиполипидемическую терапию не позднее чем за 3 месяца до прекращения предохранения от беременности и не возобновлять ее прием до окончания грудного вскармливания [29, 30, 116].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуются в случае незапланированной беременности женщине с СГХС незамедлительно прекратить прием любых гиполипидемических средств и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом [1, 29, 116].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуются в случае наступления беременности у женщины с геСГХС и сопутствующим ССЗ атеросклеротического генеза или с гоСГХС проведение ЛП афереза во время всего периода беременности и грудного вскармливания [29, 31, 54, 116, 117, 171–174].

Уровень убедительности рекомендаций IIa (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Женщинам с гоСГХС, желающим забеременеть, должно быть рекомендовано тщательное обследование с последующим решением вопроса о потенциальных рисках для будущей матери и плода.

3.6. Профилактика развития атеросклероза и его осложнений

- Рекомендуются пациентам с СГХС вне зависимости от наличия или отсутствия ССЗ атеросклеротического генеза корректировать воздействие таких факторов риска атеросклероза,

как АГ, курение, СД, повышенный уровень ТГ ($> 1,7$ ммоль/л), низкий уровень ХС-ЛВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин), ожирение [20, 47, 128].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Вопросы диеты, физической активности и воздержания от курения у пациентов с СГХС подробно представлены в разделах «Немедикаментозное лечение» и «Реабилитация» данных рекомендаций.

- Рекомендуются лечение АГ и СД у пациентов с СГХС проводить в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями [29, 128].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуются консультировать пациентов с СГХС и ожирением и/или инсулинорезистентностью по вопросам снижения массы тела и расширения аэробной физической активности [29, 128, 131].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуются назначение ацетилсалициловой кислоты пациентам с СГХС с ССЗ атеросклеротического генеза с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [132].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств A).

Комментарии. Патогенез ССЗ атеросклеротического генеза у больных СГХС не отличается от патогенеза ССЗ атеросклеротического генеза у лиц без СГХС, в связи с чем результаты исследований, доказавших эффективность ацетилсалициловой кислоты для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц с ССЗ атеросклеротического генеза, могут быть экстраполированы на лиц с ССЗ атеросклеротического генеза и СГХС.

4. РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Рекомендуются всем пациентам с установленным диагнозом «СГХС» консультирование по вопросам патогенеза заболевания, последствий наличия СГХС для пациента и его семьи (индивидуальный СС риск, наследование заболевания детьми, больных СГХС, и др.), методов лечения СГХС, факторов риска атеросклероза, обязательной потребности в гиполипидемической терапии как медикаментозной, так и немедикаментозной [1, 30, 118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Показано, что для достижения успеха в реализации мероприятий по реабилитации пациента с СГХС (физическая активность, здоро-

вое питание и приверженность к лечению) ключевую роль играют социальные установки личности, а не осознание серьезности заболевания [42].

- Рекомендуется кардиореабилитация пациентам с СГХС с перенесенным сердечно-сосудистым событием (ИМ, ОНМК, операция реваскуляризации и пр.) [37].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Кардиореабилитация — это скоординированное многогранное вмешательство, направленное на оптимизацию физического, психологического и социального функционирования пациентов с ССЗ, дополнительно к стабилизации, замедлению прогрессирования и даже обратному развитию атеросклеротического процесса, и вследствие этого, снижающее заболеваемость и смертность. Неотъемлемой частью реабилитации является вторичная профилактика.

Вместе они включают в себя агрессивное управление факторами риска (гиперлипидемия, АГ, избыточный вес и ожирение, СД, курение и др.), физическую реабилитацию, психологическую адаптацию к наличию хронического заболевания и контроль за надлежащим приемом кардиопротективных препаратов, улучшающих прогноз пациентов [35, 36].

- Рекомендуется реабилитационные мероприятия проводить в соответствии с действующими рекомендациями по реабилитации пациентов с соответствующей сердечно-сосудистой нозологией [121, 122].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется у пациентов с СГХС перед началом выполнения любой программы физических упражнений оценка кардиальной функции (электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), нагрузочный тест) с целью исключения скрытой ишемии миокарда, аортального стеноза [20, 29, 120, 130].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется пациентам с СГХС психосоциальное консультирование психолога или врача-психотерапевта [31, 38–40, 46].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Постановка диагноза «СГХС» может повлиять на психосоциальное состояние и качество жизни человека, в связи с чем психологическая поддержка пациентов с СГХС должна быть частью рутинной помощи пациентам с СГХС [31]. Особенно это относится к пациентам с гоСГХС, с тяжелым течением геСГХС, пациентам, получающим лечение терапевтическим аферезом.

Пациенты с СГХС, получающие регулярное лечение аферезом, сообщают, что их болезнь повлия-

ла на их семейную и социальную жизнь, в частности, болезнь ограничила их в получении полноценного образования, в выборе профессии. Они чувствуют себя отличными от других, «нормальных», людей, а некоторые стыдятся своей болезнью и пытаются скрыть ее.

Проблемы эстетического характера, неопределенность относительно дальнейшего развития заболевания провоцируют эмоциональную изоляцию и усугубляют психологические проблемы пациентов с тяжелым течением СГХС [38].

Пациенты с геСГХС, не страдающие какими-либо другими заболеваниями, обычно считают себя здоровыми людьми, однако в ряде случаев могут испытывать проблемы, связанные с регулярным приемом препаратов, и чувство вины, когда они не соблюдают рекомендации по лечению [39], при этом, согласно рандомизированному исследованию, уровень тревожности и депрессии у них не отличается от лиц без СГХС [46]. Подавляющее число пациентов с СГХС предпочитают знать о своей диагнозе [39, 40].

5. ПРОФИЛАКТИКА

И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

5.1. Раннее выявление пациентов с СГХС

- Рекомендуется проведение мероприятий, направленных на раннее выявление СГХС:

- активный скрининг взрослого и детского населения с целью выявления лиц с выраженной ГХС, в том числе при проведении диспансеризации, и/или лиц с ранним индивидуальным или семейным анамнезом ССЗ атеросклеротического генеза (до 55 лет у мужчин и 60 лет у женщин), ксантоматозом и дальнейшим их направлением к специалистам, имеющим опыт работы с пациентами с СГХС;

- проведение каскадного скрининга родственников пациента с СГХС [123–125, 134].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Учитывая тот факт, что в основе заболевания СГХС лежит генетическое нарушение, на сегодняшний день не существует профилактических мер, способных предотвратить развитие СГХС. Однако, принимая во внимание длительное бессимптомное течение СГХС, важным представляется раннее выявление заболевания с целью коррекции уровня ХС-ЛНП и профилактики развития ССЗ.

5.2. Динамическое наблюдение

- Рекомендуется динамическое наблюдение пациентов с СГХС врачом-терапевтом/педиатром или врачом-кардиологом [135–137].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

• Рекомендуются пациенту с СГХС как минимум две консультации врача-кардиолога (одна первичная и одна повторная консультация врача-кардиолога) в год с целью оценки состояния СС системы и контроля развития ССЗ. При подборе или коррекции гиполипидемической терапии количество консультаций может быть увеличено [1, 135, 140, 141].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Консультация врача-кардиолога включает в себя опрос, сбор семейного анамнеза, физикальный осмотр, измерение АД, определение индекса массы тела, измерение окружности талии, консультирование по вопросам курения, характера питания и физической активности. При повторной консультации проводится интерпретация результатов обследования, оценка проводимой терапии, назначение/коррекция (при необходимости) гиполипидемической терапии.

• Рекомендуются с целью оценки эффективности гиполипидемической терапии пациентам с СГХС определение уровня ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ проводить через 8 ± 4 недели после назначения/коррекции терапии, далее, после подбора терапии, 1 раз в год [1, 28, 142–144].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Уровень липидных показателей необходимо оценивать с целью эффективности проводимой как медикаментозной, так и немедикаментозной гиполипидемической терапии.

• Рекомендуются с целью оценки переносимости гиполипидемической терапии пациентам с СГХС оценивать уровень АЛТ 1 раз в год [28, 138–141].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Если уровень АЛТ превышает норму, но меньше трех верхних границ нормы, то следует продолжить проводимую гиполипидемическую терапию и через 4–6 недель провести повторное исследование уровня АЛТ. Если уровень АЛТ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза, то необходимо прекратить прием статина (или другого гиполипидемического препарата, на усмотрение врача) или снизить дозу принимаемых гиполипидемических препаратов, проконтролировав уровень АЛТ через 4–6 недель. После возвращения уровня АЛТ к норме следует попробовать с осторожностью вернуться к прежнему режиму лечения. Если уровень АЛТ остается повышенным, проверить другие возможные причины.

• Рекомендуются пациентам с СГХС, принимающим гиполипидемическую терапию, при

возникновении мышечных симптомов оценка уровня КФК [1, 28, 145].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

• Рекомендуются при наблюдении за пациентами с СГХС ежегодно при первичном осмотре расспрашивать о диагностированных с момента последнего визита сопутствующих заболеваниях и состояниях, потенциально вызывающих вторичную гиперлипидемию (см. Приложение Г6), а также исключать данные состояния при сборе жалоб, анамнеза и физикальном осмотре [1, 30].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

• Рекомендуются с целью оценки других биохимических факторов СС риска пациентам с СГХС ежегодно определять уровень глюкозы и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации [1, 128].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

• Рекомендуются пациентам с СГХС проведение ЭхоКГ 1 раз в 5 лет при отсутствии аортального стеноза или начальном аортальном стенозе, 1 раз в год — при умеренном стенозе, 1 раз в 6 мес. — при тяжелом аортальном стенозе с целью контроля степени стеноза в динамике и, при необходимости, определения показаний к хирургическому лечению [49, 146, 147].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

• Рекомендуются 1 раз в год всем взрослым пациентам с СГХС без установленной ИБС проводить оценку предстесовой вероятности ИБС с решением вопроса о необходимости проведения и методе нагрузочного тестирования [1, 33, 120, 130].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Метод исследования (ЭКГ-нагрузочный тест, визуализирующий нагрузочный тест, сцинтиграфия с нагрузкой, МСКТ коронарных артерий и др.) определяется исходя из показаний (с учетом клинической картины и результатов предстесовой вероятности ИБС) и возможностей центра.

• Рекомендуются взрослым пациентам с СГХС дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий 1 раз в 2 года при стенозе менее 50 %, 1 раз в год — при стенозе 50 % и более, 1 раз в 6 месяцев — при наличии нестабильных атеросклеротических бляшек [50, 135].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. При наличии атеросклеротической бляшки (АСБ), стенозирующей просвет сонной артерии на 50 % и более, или нестабиль-

ной АСБ необходимо оценить наличие показаний для хирургического лечения, при необходимости рекомендовать консультацию сердечно-сосудистого хирурга [57].

- Рекомендуется детям с гетерозиготной СГХС дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий для оценки субклинического атеросклероза с возраста 10 лет исходно при выявлении СГХС и далее каждые 4 года (при проведении гиполипидемической терапии) или каждые 2 года (при отсутствии по каким-либо причинам гиполипидемической терапии или выявлении атеросклероза при первом исследовании артерий) [51, 149].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется детям с гомозиготной СГХС ежегодное проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с целью выявления и оценки прогрессирования атеросклероза, при наличии нестабильных атеросклеротических бляшек — 1 раз в 6 мес. [150].

Уровень убедительности рекомендаций II (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется всем курящим пациентам с СГХС и пациентам с СГХС, имеющим жалобы на перемежающуюся хромоту, ежегодное определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). При ЛПИ < 0,9 рекомендуется проведение дуплексного сканирования артерий нижних конечностей [151].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется всем пациентам с СГХС дуплексное сканирование артерий нижних конечностей 1 раз в 2 года при стенозе менее 50 %, 1 раз в год — при стенозе 50 % и более, 1 раз в 6 месяцев — при наличии нестабильных атеросклеротических АСБ [50, 151].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется консультирование пациента с СГХС сердечно-сосудистым хирургом при наличии показаний (значимые стенозы артерий, аортальный стеноз) [152].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется не реже одного раза в год обсуждать с женщинами детородного возраста риски для плода при беременности на фоне гиполипидемической лекарственной терапии [148].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется использование надежных методов контрацепции женщинами детородного возраста, получающими гиполипидемическую лекарственную терапию [30, 148].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

6. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

6.1. Организационные аспекты оказания медицинской помощи

- Рекомендуется проведение обследования пациентов с подозрением на наличие СГХС в медицинских организациях, оказывающих первичную специализированную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях, имеющих материально-технические и кадровые возможности для проведения необходимого обследования [178].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется проведение подбора терапии и лечение пациентов с диагностированной СГХС в медицинских организациях, оказывающих первичную специализированную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях, в условиях дневного стационара или в медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях дневного стационара или стационара [178].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется проведение лечения с использованием афереза липопротеидов в медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях стационара и/или дневного стационара (центрах или отделениях экстракорпоральной гемокоррекции, экстракорпоральной детоксикации, гравитационной хирургии крови и др.) [178].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется проведение диспансерно-динамического наблюдения за пациентами с СГХС в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь [178].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется создание и поддержание работы регистра пациентов с СГХС, позволяющего оценивать клинические характеристики пациентов с СГХС и эффективность их лечения в реальной клинической практике [43, 44].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств C).

Комментарии. Регистр пациентов с СГХС представляет собой действенный рабочий инструмент для выявления проблем оказания помощи пациентам с СГХС и дальнейшей разработки программ реабилитации пациентов с СГХС.

Критерии оценки качества медицинской помощи взрослым пациентам с СГХС

№	Критерии качества первичного обследования для постановки диагноза «СГХС»	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	2	3	4
1	Выполнен сбор и дана оценка индивидуального и семейного анамнеза по наличию ССЗ атеросклеротического генеза и повышенного уровня ОХС, ТГ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП	I	C
2	Проведено физикальное обследование на предмет выявления кожных и сухожильных ксантом, ксантелазм и липоидной дуги роговицы	I	C
3	Выполнен анализ показателей липидного спектра крови (ОХС, ТГ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП)	I	C
4	Выполнено обследование на наличие ССЗ атеросклеротического генеза: дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (при отсутствии проведения в последние 12 месяцев), проведена оценка предстесовой вероятности ИБС, и при необходимости, проведены нагрузочные и/или визуализирующие тесты для диагностики ИБС	I	C
5	Проведен каскадный скрининг на наличие СГХС у всех родственников 1-й и 2-й степени родства с обязательным определением ХС-ЛНП	I	C
6	Пациентам 18 лет и старше назначена терапия статинами в высокоинтенсивном режиме (аторвастатин 40 мг/сут и более или розувастатин 20 мг/сут и более)	I	C
7	Выполнен анализ крови для оценки эффективности и безопасности проводимой гиполипидемической терапии в период 8 ± 4 нед.: АЛТ и показателей липидного спектра крови (ОХС, ТГ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП)	I	C
8	Пациентам 18 лет и старше при недостижении целевого уровня ХС-ЛНП (менее 2,5 ммоль/л у лиц с СГХС без ИБС или ее эквивалентов или менее 1,5 ммоль/л у лиц с СГХС и наличием ИБС или ее эквивалентов) на фоне максимально переносимых доз статинов дополнительно назначена терапия эзетимибом** в дозе 10 мг/сут или эволокумабом** в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели или алирокумабом** 75–150 мг 1 раз в 2 недели	I	A
9	Пациентам 18 лет и старше при недостижении целевого уровня ХС-ЛНП (менее 2,5 ммоль/л у лиц с СГХС без ИБС или ее эквивалентов или менее 1,5 ммоль/л у лиц с СГХС и наличием ИБС или ее эквивалентов) на фоне двухкомпонентной гиполипидемической терапии проведена трехкомпонентная гиполипидемическая терапия (статины+эзетимиб+эволокумаб**/алирокумаб**) или проведены процедуры ЛП афереза (при наличии показаний)	I	C
10	При непереносимости статина у пациентов 18 лет и старше снижена его доза или проведена замена на другой статин, при полной непереносимости двух и более статинов проведена терапия эзетимибом в дозе 10 мг/сут и/или ингибиторами PCSK9 эволокумабом** в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели или алирокумабом** 75–150 мг 1 раз в 2 недели	IIa	C
11	Не реже 1 раза в год проведена 1 первичная и 1 повторная консультация кардиолога с проведением биохимического анализа крови на определение АЛТ и показателей липидного спектра (ОХС, ТГ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП)	I	C

1	2	3	4
12	Проведено обследование на выявление наличия ССЗ атеросклеротического генеза: выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий 1 раз в 2 года при стенозе менее 50 %, по данным предыдущего исследования, 1 раз в год — при стенозе 50 % и более, 1 раз в 6 месяцев — при наличии нестабильных атеросклеротических бляшек; а также выполнено ЭхоКГ 1 раз в 5 лет при отсутствии аортального стеноза или начальном аортальном стенозе, по данным предыдущего исследования, 1 раз в год — при умеренном стенозе, 1 раз в 6 месяцев — при тяжелом аортальном стенозе, а также не реже чем 1 раз в год проведена оценка предстеновой вероятности ИБС и при необходимости проведены нагрузочные и/или визуализирующие тесты для диагностики ИБС	I	C
13	Пациентам 18 лет и старше при недостижении целевого уровня ХС-ЛНП (менее 2,5 ммоль/л у лиц с СГХС без ИБС или ее эквивалентов или менее 1,5 ммоль/л у лиц с СГХС и наличием ИБС или ее эквивалентов) на фоне максимально переносимых доз статинов дополнительно назначена терапия эзетимибом** в дозе 10 мг/сут или эволокумабом** в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели, или алирокумабом** 75–150 мг 1 раз в 2 недели	I	A
14	Пациентам 18 лет и старше при недостижении целевого уровня ХС-ЛНП (менее 2,5 ммоль/л у лиц с СГХС без ИБС или ее эквивалентов или менее 1,5 ммоль/л у лиц с СГХС и наличием ИБС или ее эквивалентов) на фоне двухкомпонентной гиполипидемической терапии проведена трехкомпонентная гиполипидемическая терапия (статины+эзетимиб+эволокумаб**/алирокумаб**) или проведены процедуры ЛП афереза (при наличии показаний)	I	C

Конфликт интересов

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A., Kukhar-chuk V.V., Kononov G.A., Meshkov A.N., Ershov A.I., Gurevich V.S., Konstantinov V.O., Sokolov A.A., Shcherbakova M.Yu., Leontyeva I.V., Bazhan S.S., Voevoda M.I., Shaposhnik I.I. Russian recommendations on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2016. Vol. 4 P. 21 – 29. Russian (Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н., Ершова А.И., Гуревич В.С., Константинов В.О., Соколов А.А., Щербакова М.Ю., Леонтьева И.В., Бажан С.С., Воевода М.И., Шапошник И.И. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии // Атеросклероз и дислипидемии. 2016. 4. 21–29).
- Yuan G., Wang J., Hegele R.A. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease// CMAJ. 2006. 174 (8). 1124–1129.
- Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J., Robinson J.G., Daniels S.R., Gidding S.S., de Ferranti S.D., Ito M.K., McGowan M.P., Moriarty P.M., Cromwell W.C., Ross J.L., Ziajka P.E.; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia // J. Clin. Lipidol. 2011. 5 (3 Suppl): S1–8. doi: 10.1016/j.jacl.2011.04.003.
- Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia // Atherosclerosis. 2004. 173. 1. 55–68.

5. **Kukharchuk V.V., Malyshev P.P., Meshkov A.N.** Familial hypercholesterolemia: current aspects of diagnosis, prophylaxis and therapy // *Cardiology*. 2009. 49, 1. 76–83. Russian. (Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии // *Кардиология*. 2009. 49, №1. С. 76–83).
6. **Yuan G., Wang J., Hegele R.A.** Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease // *CMAJ*. 2006. 174, 8. 1124–1129.
7. **Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J.** Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial-Hypercholesterolemia // *J. Clin. Lipidol.* 2011. 5, 3 Suppl. S9–17.
8. **Myant N.B.** Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis*. 1993. 104, 1-2. 1–18.
9. **Merino-Ibarra E., Castillo S., Mozas P., Cenarro A., Martorell E., Díaz J.L., Suárez-Tembra M., Alonso R., Civeira F., Mata P., Pocoví M.** Screening of APOB gene mutations in subjects with clinical diagnosis of familialhypercholesterolemia // *Hum. Biol.* 2005. 77, 5. 663–73.
10. **Soufi M., Sattler A.M., Maerz W., Starke A., Herzum M., Maisch B., Schaefer J.R.** A new but frequent mutation of apoB-100-apoB His3543Tyr. // *Atherosclerosis*. 2004. 74, 1. 11.
11. **Burnett J.R., Hooper A.J.** Common and rare gene variants affecting plasma LDL cholesterol // *Clin. Biochem. Rev.* 2008. 29, 1. 11–12.
12. **Mandelstam, M.Yu., Vasiliev V.B.** Monogenic hypercholesterolemia: new genes, new targets for treatment // *Genetics*. 2008. 44, 10. 1309–1316. Russian (Мандельштам М.Ю., Васильев В.Б. Моногенные гиперхолестеринемии: новые гены, новые мишени для лечения // *Генетика*. 2008. 44, 10. 1309–1316).
13. **Maxwell K.N., Fisher E.A., Breslow J.L.** Overexpression of *PCSK9* accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005;102(6):2069–74.
14. **Ouguerram K., Chetiveaux M., Zair Y., Costet P., Abifadel M., Varret M., Boileau C., Magot T., Krempf M.** Apolipoprotein B100 metabolism in autosomal-dominant hypercholesterolemia related to mutations in *PCSK9* // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24(8):1448–53.
15. **Goldstein J.L., Hobbs H.H., Brown M.S.** Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. eds, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill Information Services Company, 2001, p. 2863–2913.
16. **Abifadel M., Rabus J.P., Devillers M., Munnich A., Erlich D., Junien C., Varret M., Boileau C.** Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (*PCSK9*) gene in cholesterol metabolism and disease // *Hum. Mutat.* 2009;30(4):520–9.
17. **Sharifi M., Futema M., Nair D., Humphries S.E.** Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia // *Curr. Cardiol. Rep.* 2017;19(5):44.
18. **Meshkov A.I., Ershov A.I., Shcherbakova N.V., Rozhkova T.A., Kalinina M.V., Malyshev P.P., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A.** Phenotypic features of the course of heterozygous forms of familial hypercholesterolemia in carriers of mutations of the LDLR and APOB genes // *Cardiovasc. Therapy and Prevention*. 2011; 10 (8): 63–65. Russian (Мешков А.И., Ершова А.И., Щербакова Н.В., Рожкова Т.А., Калинина М.В., Малышев П.П., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутаций генов LDLR и APOB // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011;10(8):63–65).
19. **Kukharchuk V.V.** Etiology and pathogenesis of atherosclerosis. Guide to atherosclerosis and coronary heart disease. Eds. E.I. Chazov, V.V. Kukharchuk, S.A. Boytsov. М.: Media Medica, 2007. 736 p. Russian (Кухарчук В.В. Этиология и патогенез атеросклероза. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца / под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчука, С.А. Бойцова. М.: Медиа Медика, 2007. 736 с.).
20. **Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defesche J.C., Wiegman A., Santos R.D., Watts G.F., Parhofer K.G., Hovingh G.K., Kovanen P.T., Boileau C., Aversa M., Borén J., Bruckert E., Catapano A.L., Kuivenhoven J.A., Pakujanta P., Ray K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskinen M.R., Tybjaerg-Hansen A.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel.** Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society // *Eur. Heart J.* 2013;34(45):3478–90a.
21. **Sijbrands E.J., Westendorp R.G., Paola Lombardi M., Havekes L.M., Frants R.R., Kastelein J.J., Smelt A.H.** Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis*. 2000;149(2):421–5.
22. **Humphries S.E., Cranston T., Allen M., Middleton-Price H., Fernandez M.C., Senior V., Hawe E., Iversen A., Wray R., Crook M.A., Wierzbicki A.S.** Mutational analysis in UK patients with a clinical diagnosis of familialhypercholesterolaemia: relationship with plasma lipid traits, heart disease risk and utility in relative tracing // *J. Mol. Med. (Berl)*. 2006;84(3):203–14.
23. **Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., Storozhok M.A., Efanov A.Y., Medvedeva I.V., Indukaeva E.V., Danilchenko Y.V., Kuzmina O.K., Barbarash O.L., Deev A.D., Shalnova S.A., Boytsov S.A.** The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF // *PLoS One*. 2017;12(7):e0181148.
24. **Slack J.** Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states // *Lancet*. 1969;2(7635):1380–2.
25. **Widhalm K., Dirisamer A., Lindemayr A., Kostner G.** Diagnosis of families with familial hypercholesterolaemia and/or Apo B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007;30(2):239–47.

26. Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика // Терапевт. арх. 2009;81(9):23-8.
27. Ezhov M.V., Sergienko, I.V., Aronov, D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov, N.M., Bazhan S.S., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eregin S.Ya., Zubareva M.Yu., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Koziolova N.A., Konovalov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Martynov A.I., Nebieridze D.V., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Chazova I.E., Shalnova S.A., Shaposhnik I.I., Kukharchuk V.V. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision // Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017; 3: 5-22. Russian (Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Драпкина О.М., Дуляков Д.В., Ерегин С.Я., Зубарева М.Ю., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Мартынов А.И., Небиеридзе Д.В., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Чазова И.Е., Шальнова С.А., Шапошник И.И., Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22).
28. Catapano A.L., Graham I., de Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Reiner Z., Riccardi G., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Verschuren W.M., Vlachopoulos C., Wood D.A., Zamorano J.L.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // Eur. Heart. J. 2016;37(39):2999-3058.
29. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., Bruckert E., Defesche J., Lin K.K., Livingston M., Mata P., Parhofer K.G., Raal F.J., Santos R.D., Sijbrands E.J., Simpson W.G., Sullivan D.R., Susekov A.V., Tomlinson B., Wiegman A., Yamashita S., Kastelein J.J.; International FH Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation: executive summary // J. Atheroscler. Thromb. 2014;21(4):368-74.
30. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. NICE guideline, 2008 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/familial-hypercholesterolaemia-identification-and-management-pdf-975623384005>
31. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N., Raal F.J., Santos R.D., Hegele R.A., Kuivenhoven J.A., Nordestgaard B.G., Descamps O.S., Steinhagen-Thiessen E., Tybjaerg-Hansen A., Watts G.F., Aversa M., Boileau C., Borén J., Catapano A.L., Defesche J.C., Hovingh G.K., Humphries S.E., Kovanen P.T., Masana L., Pajukanta P., Parhofer K.G., Ray K.K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskinen M.R., Wiegman A., Wiklund O., Chapman M.J.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society // Eur. Heart. J. 2014;35(32):2146-57.
32. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A., Voevoda M.I., Gafarov V.V., Gurevich V.S., Ezhov M.V., Kashtalap V.V., Kozlov A.A., Konovalov G.A., Konstantinov V.O., Korneva V.A., Leontyeva I.V., Likhomanov K.S., Malyshev P.P., Meshkov A.N., Pokrovsky S.N., Safarova M.S., Sergienko I.V., Sokolov A.A., Susekov A.V., Shcherbakova M.Yu. The conclusion of the council of experts of the national society for the study of atherosclerosis (PLA). Familial hypercholesterolemia in the Russian Federation: unsolved problems of diagnosis and treatment // Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2015; 2 (19): 5-16. Russian (Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А., Воевода М.И., Гафаров В.В., Гуревич В.С., Ежов М.В., Кашталап В.В., Козлов А.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Корнева В.А., Леонтьева И.В., Лихоманов К.С., Малышев П.П., Мешков А.Н., Покровский С.Н., Сафарова М.С., Сергиенко И.В., Соколов А.А., Сусеков А.В., Щербакова М.Ю. Заключение совета экспертов национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения // Атеросклероз и дислипидемии. 2015;2(19):5-16).
33. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., di Mario C., Ferreira J.R., Gersh B.J., Gitt A.K., Hulot J.S., Marx N., Opie L.H., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabaté M., Senior R., Taggart D.P., van der Wall E.E., Vrints C.J.; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyanopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirnes P.A., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S.; Document Reviewers, Knuuti J., Valgimigli M., Bueno H., Claeys M.J., Donner-Ban-zhoff N., Erol C., Frank H., Funck-Brentano C., Gaemperli O., Gonzalez-Juanatey J.R., Hämäläinen M., Hasdai D., Husted S., James S.K., Kervinen K., Kolh P., Kristensen S.D., Lancellotti P., Maggioni A.P., Piepoli M.F., Pries A.R., Romeo F., Rydén L., Simoons-Sel A., Sirnes P.A., Steg P.G., Timmis A., Wijns W., Windecker S., Yildirim A., Zamorano J.L. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. 2013; 34: 2949-3003.
34. Landmesser U., Chapman M.J., Farnier M., Gencer B., Gielen S., Hovingh G.K., Lüscher T.F., Sinning D., Tokgozoglu L., Wiklund O., Zamorano J.L., Pinto F.J., Catapano A.L.; European Society of Cardi-

- ology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk // *Eur. Heart. J.* 2017;38(29):2245–2255.
35. **Aronov D.M., Bubnova M.G., Krasnitsky V.B.** New approaches to rehabilitation and secondary prophylaxis in patients after acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram // *Cardiology*. 2015; 55 (12): 125–132. Russian (Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б. Новые подходы к реабилитации и вторичной профилактике у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // *Кардиология*. 2015;55(12):125–132).
36. **Leon A.S., Franklin B.A., Costa F., Balady G.J., Berra K.A., Stewart K.J., Thompson P.D., Williams M.A., Lauer M.S.** Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation // *Circulation*. 2005;111:369–376.
37. **Anderson L., Oldridge N., Thompson D.R., Zwisler A.D., Rees K., Martin N., Taylor R.S.** Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(1):1–12.
38. **Bruckert E., Saheb S., Bontè J.R., Coudray-Omnès C.** Daily life, experience and needs of persons suffering from homozygous familial hypercholesterolemia: insights from a patient survey // *Atheroscler. Suppl.* 2014;15(2):46–51.
39. **Agård A., Bolmsjö I.A., Hermerén G., Wahlström J.** Familial hypercholesterolemia: ethical, practical and psychological problems from the perspective of patients // *Patient. Educ. Couns.* 2005;57(2):162–7.
40. **Andersen L.K., Jensen H.K., Juul S., Faergeman O.** Patients' attitudes toward detection of heterozygous familial hypercholesterolemia // *Arch. Intern. Med.* 1997;157(5):553–60.
41. **Frich J.C., Malterud K., Fugelli P.** Experiences of guilt and shame in patients with familial hypercholesterolemia: a qualitative interview study // *Patient. Educ. Couns.* 2007;69(1–3):108–13.
42. **Hagger M.S., Hardcastle S.J., Hingley C., Strickland E., Pang J., Watts G.F.** Predicting Self-Management Behaviors in Familial Hypercholesterolemia Using an Integrated Theoretical Model: the Impact of Beliefs About Illnesses and Beliefs About Behaviors // *Int. J. Behav. Med.* 2016;23(3):282–294.
43. **Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lukyanov M.M., Zagrebelsky A.V., Ginzburg M.L.** Registers in cardiology. Basic rules of conduct and real opportunities // *Cardiovascular. Therapy and Prevention*, 2013;12(1):4–9. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лукьянов М.М., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12(1): 4–9).
44. **EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration.** Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: Rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration // *Atheroscler. Suppl.* 2016;22:1–32.
45. **Marteau T., Senior V., Humphries S.E., Bobrow M., Cranston T., Crook M.A., Day L., Fernandez M., Horne R., Iversen A., Jackson Z., Lynas J., Middleton-Price H., Savine R., Sikorski J., Watson M., Weinman J., Wierzbicki A.S., Wray R.** Psychological impact of genetic testing for familial hypercholesterolemia within a previously aware population: a randomized controlled trial // *Am. J. Med. Genet. A.* 2004;128A(3):285–93.
46. **Suárez Bagnasco M.** Psychological issues and cognitive impairment in adults with familial hypercholesterolemia // *Fam. Pract.* 2017;34(5):520–524.
47. **Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.** 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur. Heart. J.* 2016;37(29):2315–81.
48. **Antithrombotic Trialists' Collaboration,** Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J., Hennekens C., Kearney P., Meade T., Patrono C., Roncaglioni M.C., Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet* 2009;373:1849 –1860.
49. **Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Guyton R.A., O'Gara P.T., Ruiz C.E., Skubas N.J., Sorajja P., Sundt T.M. 3rd, Thomas J.D.;** ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* // 2014;129(23):2440–92.
50. **Clinical supervision of patients with chronic non-communicable diseases and patients at high risk of their development.** Guidelines / ed. S.A. Boytsova and A.G. Chuchalina. 112 s. Internet resource: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru/> Russian (Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические ре-

- комендации / под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. 112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>.)
51. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F., Chapman M.J., Ginsberg H.N., Cuchel M., Ose L., Averna M., Boileau C., Borén J., Bruckert E., Catapano A.L., Defeseche J.C., Descamps O.S., Hegele R.A., Hovingh G.K., Humphries S.E., Kovanen P.T., Kuivenhoven J.A., Masana L., Nordestgaard B.G., Pajukanta P., Parhofer K.G., Raal F.J., Ray K.K., Santos R.D., Stalenhoef A.F., Steinhagen-Thiessen E., Stroes E.S., Taskinen M.R., Tybjaerg-Hansen A., Wiklund O.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment / *Eur. Heart J.* 2015;36(36):2425-37.
52. Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д., Метельская В.А., Жернакова Ю.В., Ротарь О.П., Шалнова С.А., Бойцов С.А. Распределение показателей липидного спектра мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-67. (Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D., Metelskaya V.A., Zhernakova Yu.V., Rotar O.P., Shalnova S.A., Boytsov S.A. Distribution of lipid spectrum of men and women of working age in the Russian Federation: results of the ESSE-RF study for 2012-2014 // *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017; 16 (4): 62–67).
53. Meshkov V.N., Ershov A.I., Shcherbakova N.V., Rozhkova T.A., Kalinina M.V., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A. Phenotypic features of the course of heterozygous forms of familial hypercholesterolemia in carriers of the mutation of the LDLR and APOB genes // *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (8): 63–65. Russian (Мешков В.Н., Ершова А.И., Щербакова Н.В., Рожкова Т.А., Калинина М.В., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутации генов *LDLR* и *APOB* // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10(8):63–65).
54. Schwartz J., Padmanabhan A., Balogun R.A., Connelly-Smith L., Delaney M., Dunbar N.M., Witt V., Wu Y., Shaz B.H. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue // *J. Clin. Apher.* 2016;31(3):149–162.
55. Shakhshneider E.V., Makarenkova K.V., Astrakova K.S., Ivanoshuk D.Ye., Orlov P.S., Ragino Y.I., Voevoda M.I. Target sequencing of the *PCSK9* gene in patients with familial hypercholesterolemia in Russia // *Cardiology.* 2017; 57 (6): 46-51. Russian (Шахтшнейдер Е.В., Макаренкова К.В., Астракова К.С., Иваношук Д.Е., Орлов П.С., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Таргетное секвенирование гена *PCSK9* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в России // Кардиология. 2017;57(6):46-51).
56. Shakhshneider E.V., Ivanoshuk D.E., Makarenkova K.V., Orlov P.S., Timoschenko O.V., Bazhan S.S., Nikitin Yu.P., Voevoda M.I. Cascade genetic screening in the diagnosis of heterozygous forms of familial hypercholesterolemia: a clinical case // *Rus. J. Cardiol.* 2017; 146 (6): 178–179. Russian (Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Макаренкова К.В., Орлов П.С., Тимошенко О.В., Бажан С.С., Никитин Ю.П., Воевода М.И. Каскадный генетический скрининг в диагностике гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии: клинический случай // *Рос. кардиол. журн.* 2017;146(6):178–179).
57. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., de Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I., Document Reviewers, Widimsky P., Kolh P., Agewall S., Bueno H., Coca A., de Borst G.J., Delgado V., Dick F., Erol C., Ferrini M., Kakkos S., Katus H.A., Knuuti J., Lindholt J., Mattle H., Pieniazek P., Piepoli M.F., Scheinert D., Sievert H., Simpson I., Sulzenko J., Tamargo J., Tokgozoglu M., Torbicki A., Tsakountakis N., Tucyn J., de Ceniga M.V., Windecker S., Zamorano J.L. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018;55(3):305-368. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018.
58. De Ferranti S.D., Rodday A.M., Mendelson M.M., Wong J.B., Leslie L.K., Sheldrick R.C. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) // *Circulation.* 2016;133:1067–1072.
59. Sjouke B., Kusters D.M., Kindt I., Besseling J., Defesche J.C., Sijbrands E.J., Roeters van Lennep J.E., Stalenhoef A.F., Wiegman A., de Graaf J., Fouchier S.W., Kastelein J.J., Hovingh G.K. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome // *Eur. Heart J.* 2015; 36(9):560–5.
60. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(11):3956–64.
61. Corrigendum // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(12):4758–4759.
62. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D., Reel R.L., Albaum J.M., Chu A., Tu J.V. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2017;7(9):e016461.
63. Mozaffarian D., Micha R., Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS Med.* 2010;7:e1000252.
64. Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J., Covas M.I., Corella D., Aros F., Gomez-Gracia E., Ruiz-Gutierrez V., Fiol M., Lapetra J., Lamuela-Raventos R.M., Serra-Majem L., Pinto X., Basora J., Munoz M.A., Sorli J.V., Martinez J.A., Martinez-Gonzalez M.A. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet // *N. Engl. J. Med.* 2013;368:1279–1290.

65. Mozaffarian D., Aro A., Willett W.C. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009;63(Suppl 2):S5–S21.
66. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol // *Am. J. Clin. Nutr.* 1984;40:351–359.
67. Hollaender P.L., Ross A.B., Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies // *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;102:556–572.
68. Brown L., Rosner B., Willett W.W., Sacks F.M. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999;69:30–42.
69. Gylling H., Plat J., Turley S., Ginsberg H.N., Ellegard L., Jessup W., Jones P.J., Lutjohann D., Maerz W., Masana L., Silbernagel G., Staels B., Boren J., Catapano A.L., De Backer G., Deanfield J., Descamps O.S., Kovanen P.T., Riccardi G., Tokgozoglul., Chapman M.J. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease // *Atherosclerosis*. 2014;232:346–360.
70. Musa-Veloso K., Poon T.H., Elliot J.A., Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011;85:9–28.
71. Shaw K., Gennat H., O'Rourke P., Del Mar C. Exercise for overweight or obesity // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006;4:CD003817.
72. Yu-Poth S., Zhao G., Etherton T., Naglak M., Jonnalagadda S., Kris-Etherton P.M. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999;69: 632–646.
73. Kelley G.A., Kelley K.S. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals // *Prev. Med.* 2009;49:473–475.
74. Maeda K., Noguchi Y., Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis // *Prev. Med.* 2003;37:283–290.
75. Prescott E., Hippe M., Schnohr P., Hein H.O., Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study // *BMJ*. 1998;316: 1043–1047.
76. Doll R., Peto R., Boreham J., Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors // *BMJ*. 2004;328:1519.
77. He J., Vupputuri S., Allen K., Prerost M.R., Hughes J., Whelton P.K. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies // *N. Engl. J. Med.* 1999;340:920–926.
78. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence // *BMJ*. 1997;315:973–980.
79. Cahill K., Stevens S., Perera R., Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;5:CD009329.
80. Mills E.J., Rachlis B., Wu P., Devereaux P.J., Aro P., Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52: 1769–1781.
81. Verschmissen J., Oosterveer D.M., Yazdanpanah M., Defesche J.C., Basart D.C., Liem A.H., Heeringa J., Witterman J.C., Lansberg P.J., Kastelein J.J., Sijbrands E.J. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study // *BMJ*. 2008;337:a2423.
82. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarencu P., Pedersen T.R., LaRosa J.C., Waters D.D., DeMicco D.A., Simes R.J., Keech A.C., Colquhoun D., Hitman G.A., Betteridge D.J., Clearfield M.B., Downs J.R., Colhoun H.M., Gotto A.M. Jr, Ridker P.M., Grundy S.M., Kastelein J.J. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64:485–494.
83. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhal N., Peto R., Barnes E.H., Keech A., Simes J., Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
84. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J., O'Connell R., Voysey M., Emberson J., Blackwell L., Mihaylova B., Simes J., Collins R., Kirby A., Colhoun H., Braunwald E., La Rosa J., Pedersen T.R., Tonkin A., Davis B., Sleight P., Franzosi M.G., Baigent C., Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials // *Lancet*. 2015;385:1397–1405.
85. Smilde T.J., van Wissen S., Wollersheim H., Trip M.D., Kastelein J.J., Stalenhoef A.F. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial // *Lancet*. 2001;357: 577–81.
86. LaRosa J.C., He J., Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA*. 1999;282:2340–2346.
87. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Park J.G., de Ferrari G.M., Gaciong Z.A., Ceska R., Toth K., Gouni-Berthold I., Lopez-Miranda J., Schiele F., Mach F., Ott B.R., Kanevsky E., Pineda A.L., Somaratne R., Wasserman S.M., Keech A.C., Sever P.S., Sabatine M.S.; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial // *Lancet*. 2017;390(10106):1962–1971.
88. Giugliano R.P., Keech A., Murphy S.A., Huber K., Tokgozoglul., Lewis B.S., Ferreira J., Pineda A.L., Somaratne R., Sever P.S., Pedersen T.R., Sabatine M.S. Clinical Efficacy and Safety of Evolocumab in High-Risk Patients Receiving a Statin: Secondary Analysis of Patients With Low LDL Cholesterol Levels and in Those Already Receiving a Maximal-Potency Statin in a Randomized Clinical Trial // *JAMA Cardiol.* 2017;2(12):1385–1391.

89. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease // *JAMA* 1984;251: 351–364.
90. Tyroler H.A. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial // *Am. J. Cardiol.* 1984;54:14C–19C.
91. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P., Darius H., Lewis B.S., Ophuis T.O., Jukema J.W., de Ferrari G.M., Ruzyllo W., de Lucca P., Im K., Bohula E.A., Reist C., Wiviott S.D., Tereshakovec A.M., Musliner T.A., Braunwald E., Cluff R.M.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2387–97.
92. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F., Wang H., Liu T., Wasserman S.M., Sever P.S., Pedersen T.R.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease // *N. Engl. J. Med.* 2017;376(18):1713–1722.
93. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R., Turner T., Civeira F., Burgess L., Langslet G., Scott R., Olsson A.G., Sullivan D., Hovingh G.K., Cariou B., Gouni-Berthold I., Somaratne R., Bridges I., Scott R., Wasserman S.M., Gaudet D.; RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet* 2015;385(9965):331–340.
94. Hovingh G.K., Raal F.J., Dent R., Stefanutti C., Descamps O., Masana L., Lira A., Bridges I., Coll B., Sullivan D. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia // *J. Clin. Lipidol.* 2017;11(6):1448–1457.
95. Farnier M., Gaudet D., Valcheva V., Minini P., Miller K., Cariou B. Efficacy of alirocumab in heterozygous familial hypercholesterolaemia or high CV risk populations: Pooled analyses of eight phase 3 trials // *Atherosclerosis*. 2015;241:e25–e26.
96. Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J., Hovingh G.K., Xu F., Scott R., Wasserman S.M., Stein E.A.; TE-SLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TE-SLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2015;385(9965):341–350.
97. Van der Graaf A., Avis H.J., Kusters D.M., Vissers M.N., Hutten B.A., Defesche J.C., Huijgen R., Fouchier S.W., Wijburg F.A., Kastelein J.J., Wiegman A. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children // *Circulation*. 2011;123:1167–1173.
98. Wald D.S., Bestwick J.P., Wald N.J. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis // *BMJ*. 2007; 335:599.
99. Harada-Shiba M., Sugisawa T., Makino H., Abe M., Tsushima M., Yoshimasa Y., Yamashita T., Miyamoto Y., Yamamoto A., Tomoike H., Yokoyama S. Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia // *J. Atheroscler. Thromb.* 2010;17:667–74.
100. Vuorio A., Doherty K.F., Humphries S.E., Kuoppala J., Kovanen P.T. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia — trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? // *Atherosclerosis*. 2013;226:315–320.
101. Rodenburg J., Vissers M.N., Wiegman A., van Trotsenburg A.S., van der Graaf A., de Groot E., Wijburg F.A., Kastelein J.J., Hutten B.A. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better // *Circulation*. 2007;116:664–668.
102. Knipscheer H.C., Boelen C.C., Kastelein J.J., van Diermen D.E., Groenemeijer B.E., van den Ende A., Buller H.R., Bakker H.D. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia // *Pediatr. Res.* 1996;39:867–871.
103. Stein E.A., Illingworth D.R., Kwitterovich P.O. Jr, Liacouras C.A., Siimes M.A., Jacobson M.S., Brewster T.G., Hopkins P., Davidson M., Graham K., Arensman F., Knopp R.H., DuJovne C., Williams C.L., Isaacsohn J.L., Jacobsen C.A., Laskarzewski P.M., Ames S., Gormley G.J. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial // *JAMA*. 1999;281: 137–144.
104. Jongh S., Ose L., Szamosi T., Gagne C., Lambert M., Scott R., Perron P., Dobbelaere D., Saborio M., Tuohy M.B., Stepanavage M., Sapre A., Gumbiner B., Mercuri M., van Trotsenburg A.S., Bakker H.D., Kastelein J.J. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin // *Circulation*. 2002;106:2231–2237.
105. McCrindle B.W., Ose L., Marais A.D. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial // *J. Pediatr.* 2003;143:74–80.
106. Wiegman A., Hutten B.A., de Groot E., Rodenburg J., Bakker H.D., Buëller H.R., Sijbrands E.J., Kastelein J.J. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2004;292:331–337.
107. Clauss S.B., Holmes K.W., Hopkins P., Stein E., Cho M., Tate A., Johnson-Levonas A.O., Kwitterovich P.O. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia // *Pediatrics*. 2005;116:682–688.
108. Van der Graaf A., Cuffie-Jackson C., Vissers M.N., Trip M.D., Gagner C., Shi G., Veltri E., Avis H.J., Kastelein J.J. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:1421–1429.
109. Raal F.J., Pilcher G.J., Panz V.R., van Deventer H.E., Brice B.C., Blom D.J., Marais A.D. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy // *Circulation*. 2011;124:2202–2207.
110. Raal F.J., Pilcher G.J., Illingworth D.R., Pappu A.S., Stein E.A., Laskarzewski P., Mitchel Y.B., Melino M.R. Expanded-dose simvastatin is effective in

- homozygous familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis* 1997;135:244–256.
111. Raal F.J., Pappu A.S., Illingworth D.R., Pilcher G.J., Marais A.D., Firth J.C., Kotze M.J., Heinonen T.M., Black D.M. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis*. 2000;150:421–428.
112. Marais A.D., Raal F.J., Stein E.A., Rader D.J., Blasetto J., Palmer M., Wilpshaar W. A dosetitrated and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis*. 2008;197:400–406.
113. Yamamoto A., Harada-Shiba M., Kawaguchi A., Oi K., Kubo H., Sakai S., Mikami Y., Imai T., Ito T., Kato H., Endo M., Sato I., Suzuki Y., Hori H. The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy // *Atherosclerosis*. 2000;153:89–98.
114. Marais A.D., Blom D.J., Firth J.C. Statins in homozygous familial hypercholesterolemia // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2002;4:19–25.
115. Gagne C., Gaudet D., Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia // *Circulation*. 2002;105:2469–2475.
116. Thorogood M., Seed M., de Mott K.; Guideline Development Group. Management of fertility in women with familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2009;116:478–479.
117. Thompson G.R., Catapano A., Saheb S., Atassi-Dumont M., Barbir M., Eriksson M., Paulweber B., Sijbrands E., Stalenhoef A.F., Parhofer K.G. Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe // *Curr. Opin. Lipidol.* 2010;21:492–498.
118. Broekhuizen K., Jelsma G.J., van Poppel N.M., Koppes L.L., Brug J., van M.W. Is the process of delivery of an individually tailored lifestyle intervention associated with improvements in LDL cholesterol and multiple lifestyle behaviours in people with Familial Hypercholesterolemia? // *BMC Public. Health*. 2012;12:348.
119. Broekhuizen K., van Poppel M.N., Koppes L.L., Kindt I., Brug J., van Mechelen W. Can multiple lifestyle behaviours be improved in people with familial hypercholesterolemia? Results of a parallel randomised controlled trial // *PLoS One*. 2012;7(12):e50032.
120. Michaelides A.P., Furlas C.A., Pitsavos C., Andrikopoulos G.K., Skoumas I., Kartalis A., Katsaros A., Stougiannos P., Stefanadis C.I. Exercise testing in asymptomatic patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia // *Coron. Artery. Dis.* 2004;15(8):461–465.
121. Conti A.A., Macchi C. Protective effects of regular physical activity on human vascular system // *Clin. Ter.* 2013;164(4):293–294.
122. Párraga-Martínez I., Escobar-Rabadán F., Rabanales-Sotos J., Lago-Deibe F., Téllez-Lapeira J.M., Villena-Ferrer A., Blasco-Valle M., Ferreras-Amez J.M., Morena-Rayo S., Del Campo-Del Campo J.M., Ayuso-Raya M.C., Pérez-Pascual J.J. Efficacy of a Combined Strategy to Improve Low-density Lipoprotein Cholesterol Control Among Patients With Hypercholesterolemia: A Randomized Clinical Trial // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. 2018;71(1):33–41.
123. Faggiano P., Pirillo A., Griffo R., Ambrosetti M., Pedretti R., Scorcu G., Werren M., Febo O., Malfatto G., Favretto G., Sarullo F., Antonini-Canterin F., Zobbi G., Temporelli P., Catapano A.L. Prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease: The heredity survey // *Int. J. Cardiol.* 2018;252:193–198.
124. Louter L., Defesche J., Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences // *Atheroscler. Suppl.* 2017 Nov;30:77–85.
125. Casula M., Catapano A.L., Rossi Bernardi L., Visconti M., Aronica A. Detection of familial hypercholesterolemia in patients from a general practice database // *Atheroscler. Suppl.* 2017;29:25–30.
126. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(11):3956–3964.
127. Sharifi M., Rakhit R.D., Humphries S.E., Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia // *Heart*. 2016;102(13):1003–1008.
128. Jansen A.C., van Aalst-Cohen E.S., Tanck M.W., Trip M.D., Lansberg P.J., Liem A.H., van Lennep H.W., Sijbrands E.J., Kastelein J.J. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients // *J. Intern. Med.* 2004;256:482–490.
129. Torvik K., Narverud I., Ottestad I., Svilaas A., Gran J.M., Retterstøl K., Ellingveg A., Strøm E., Ose L., Veierød M.B., Holven K.B. Dietary counseling is associated with an improved lipid profile in children with familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis*. 2016;252:21–27.
130. Descamps O.S., de Meester A., Cheron P., Kastelein J.J., Heller F.R. Silent ischaemia in familial hypercholesterolemia // *Atheroscler. Suppl.* 2003;4:7–8.
131. Mata N., Alonso R., Banegas J.R., Zambryn D., Brea A., Mata P. Quality of life in a cohort of familial hypercholesterolemia patients from the south of Europe // *Eur. J. Public. Health*. 2014;24(2):221–225.
132. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J., Hennekens C., Kearney P., Meade T., Patrono C., Roncaglioli M.C., Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. 2009;373:1849–1860.
133. Eapen D.J., Valiani K., Reddy S., Sperling L. Management of familial hypercholesterolemia during pregnancy: case series and discussion // *J. Clin. Lipidol.* 2012;6(1):88–91.
134. Vickery A.W., Bell D., Garton-Smith J., Kirke A.B., Pang J., Watts G.F. Optimising the detection and management of familial hypercholesterolaemia: central role of primary care and its integration with specialist services // *Heart Lung. Circ.* 2014;23(12):1158–1164.
135. Watts G.F., Sullivan D.R., van Bockxmeer F.M., Poplawski N., Hamilton-Craig I., Clifton P.M., O'Brien R.C., Bishop W., George P.M., Semsarian C.,

- Tonkin A.; Familial Hypercholesterolaemia Australasia Network. A new model of care for familial hypercholesterolaemia: what is the role of cardiology? // Heart Lung. Circ. 2012;21(9):543–550.
136. Schonfeld G. Who should treat familial hypercholesterolemia? // Am. J. Cardiol. 1993;72(10):38D–41D.
137. Purchase S., Vickery A., Garton-Smith J., O’Leary P., Sullivan D., Slattery M., Playford D., Watts G. A framework for bridging the gap in the care of familial hypercholesterolaemia in the community: pragmatic and economic perspectives // Int. J. Evid. Based. Healthc. 2014;12(4):244–254.
138. Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review // Am. J. Cardiol. 2006;97(8A): 52C–60C.
139. Naci H., Brugts J., Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes 2013;6:390–399.
140. Marcum Z.A., Vande Griend J.P., Linnebur S.A. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults // Am. J. Geriatr. Pharmacother. 2012;10:264–271.
141. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J., Murray M.D., Hall S.D. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity // Gastroenterology. 2004;126:1287–1292.
142. Gandelman K., Glue P., Laskey R., Jones J., LaBadie R., Ose L. An eight-week trial investigating the efficacy and tolerability of atorvastatin for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia // Pediatr. Cardiol. 2011;32(4):433–441.
143. Lennernäs H., Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences // Clin. Pharmacokinet. 1997;32(5):403–425.
144. Coodley G.O., Jorgensen M., Kirschenbaum J., Sparks C., Zeigler L., Albertson B.D. Lowering LDL cholesterol in adults: a prospective, community-based practice initiative // Am. J. Med. 2008;121:604–610.
145. Wiklund O., Pirazzi C., Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy // Curr. Cardiol. Rep. 2013;15(9):397.
146. Vongpromek R., Bos S., Ten Kate G.J., Yahya R., Verhoeven A.J., de Feyter P.J., Kronenberg F., Roters van Lennep J.E., Sijbrands E.J., Mulder M.T. Lipoprotein(a) levels are associated with aortic valve calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolaemia // J. Intern. Med. 2015;278(2):166–173.
147. Okada H., Tada H., Hayashi K., Kawashima H., Takata T., Sakata K., Nohara A., Mabuchi H., Yamagishi M., Kawashiri M.A. Aortic Root Calcification Score as an Independent Factor for Predicting Major Adverse Cardiac Events in Familial Hypercholesterolemia // J. Atheroscler. Thromb. 2018;25(7):634–642. doi: 10.5551/jat.42705.
148. Kusters D.M., Lahsinoui H.H., van de Post J.A.M., Wiegman A., Wijburg F.A., Kastelein J.J., Hutten B.A. Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2012;10:363–378.
149. Wiegman A., de Groot E., Hutten B.A., Rodenburg J., Gort J., Bakker H.D., Sijbrands E.J., Kastelein J.J. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia // Lancet. 2004;363(9406):369–370.
150. Nemati M.H. Bilateral carotid atherosclerosis: an inevitable consequence of homozygous familial hypercholesterolemia // J. Heart Valve. Dis. 2011;20(3):363–364.
151. Pereira C., Miname M., Makdisse M., Kalil Filho R., Santos R.D. Association of peripheral arterial and cardiovascular diseases in familial hypercholesterolemia // Arq. Bras. Cardiol. 2014. Aug;103(2):118–123. Pérez de Isla L., Alonso R., Mata N., Saltijeral A., Muciz O., Rubio-Marin P., Diaz-Diaz J.L., Fuentes F., de Andrés R., Zambryn D., Galiana J., Piedecausa M., Aguado R., Mosquera D., Vidal J.I., Ruiz E., Manjyn L., Mauri M., Padry T., Miramontes J.P., Mata P. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study) // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2016;36(9):2004–2010.
152. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., de Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // Eur. Heart J. 2018;39(9):763–816.
153. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D., Reel R.L., Albaum J.M., Chu A., Tu J.V. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2017;7(9):e016461.
154. Thompson G.R. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular diseases // Atheroscler. Suppl. 2013;14(1):67–70.
155. Keller C. LDL-apheresis in homozygous LDL-receptor-defective familial hypercholesterolemia: the Munich experience // Atheroscler. Suppl. 2009;10(5):21–26.
156. Gordon B.R., Kelsey S.F., Dau P.C., Gotto A.M. Jr., Graham K., Illingworth D.R., Isaacsohn J., Jones P.H., Leitman S.F., Saal S.D., Stein E.A., Stern T.N., Troendle A., Zwiener R.J. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Liposorber Study Group // Am. J. Cardiol. 1998. Vol. 81, N 4. P. 407–411.
157. Kitano Y., Thompson G.R. The familial hypercholesterolemia regression study: a randomized comparison of therapeutic reduction of both low-density lipoprotein and lipoprotein(a) versus low-density lipoprotein alone // Ther. Apher. 1997. Vol. 1, N 2. P. 187–190.

158. **Tatami R., Inoue N., Itoh H., Kishino B., Koga N., Nakashima Y., Nishide T., Okamura K., Saito Y., Teramoto T.** Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. *The LARS Investigators // Atherosclerosis*. 1992. Vol. 95, N 1. P. 1–13.
159. **Tishko V.V.** Long-term results of the effect of efferent therapy on the incidence of angiographic restenosis of the coronary arteries in patients with stable exertional angina after coronary angioplasty and stenting // *Bull. Rus. Milit. Med. Acad.* 2015. Vol. 49, N 1. С. 7–12. Russian (Тишко В.В. Отдаленные результаты влияния эфферентной терапии на частоту ангиографического рестеноза коронарных артерий у больных стабильной стенокардией напряжения после коронарной ангиопластики и стентирования // *Вестн. рос. воен.-мед. акад.* 2015. Т. 49, № 1. С. 7–12).
160. **Ezhov M.V., Il'ina L.N., Safarova M.S., Afanasieva O.I., Adamova I.Y., Atanesyan R.V., Kononov G.A., Akchurin R.S., Pokrovsky S.N.** Cascade plasma filtration during the first year after CABG in patients with hyperlipidemia refractory to statins // *Atheroscler. Suppl.* 2013. Vol. 14, N 1. P. 101–105.
161. **Matsuzaki M., Hiramori K., Imaizumi T., Kitabatake A., Hishida H., Nomura M., Fujii T., Sakuma I., Fukami K., Honda T., Ogawa H., Yamagishi M.** Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40, N 2. P. 220–227.
162. **Nishimura S., Sekiguchi M., Kano T., Ishiwata S., Nagasaki F., Nishide T., Okimoto T., Kutsumi Y., Kuwabara Y., Takatsu F., Nishikawa H., Daida H., Yamaguchi H.** Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS) // *Atherosclerosis*. 1999. Vol. 144, N 2. P. 409–417.
163. **Mabuchi H., Koizumi J., Shimizu M., Kajinami K., Miyamoto S., Ueda K., Takegoshi T.** Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group // *Am. J. Cardiol.* 1998. Vol. 82, N 12. P. 1489–1495.
164. **Kroon A.A., Aengevaeren W.R., van der Werf T., Uijen G.J., Reiber J.H., Bruschke A.V., Stalenhoef A.F.** LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis // *Circulation*. 1996. Vol. 93, N 10. P. 1826–1835.
165. **Schatz U., Tselmin S., Muller G., Julius U., Hohenstein B., Fischer S., Bornstein S.R.** Most significant reduction of cardiovascular events in patients undergoing lipoproteinapheresis due to raised Lp(a) levels – A multicenter observational study // *Atheroscler. Suppl.* 2017. Vol. 30. P. 246–252.
166. **Klingel R., Heibges A., Fassbender C., ProLiFe-Study G.** Prevention of cardiovascular complications in patients with Lp(a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease by long-term lipoprotein apheresis according to German national guidelines // *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2017. Vol. 12, Suppl. 1. P. 38–43.
167. **Pokrovsky S.N., Afanasieva O.I., Safarova M.S., Balakhonova T.V., Matchin Yu.G., Adamova I.Yu., Kononov G.A., Ezhov M.V.** Specific Lp(a) apheresis: A tool to prove lipoprotein(a) atherogenicity // *Atheroscler. Suppl.* 2017. Vol. 30. P. 166–173.
168. **Khan T.Z., Hsu L.Y., Arai A.E., Rhodes S., Pottle A., Wage R., Banya W., Gatehouse P.D., Giri S., Collins P., Pennell D.J., Barbir M.** Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial // *Eur. Heart. J.* 2017. Vol. 38, N 20. P. 1561–1569.
169. **Hohenstein B., Julius U., Lansberg P., Jaeger B., Mellwig K.P., Weiss N., Graehlert X., Roeder I., Ramlow W.** Rationale and design of MultiSELECT: A European Multicenter Study on the Effect of Lipoprotein(a) Elimination by lipoprotein apheresis on Cardiovascular outcomes // *Atheroscler. Suppl.* 2017. Vol. 30. P. 180–186.
170. **Heigl F., Hettich R., Lotz N., Reeg H., Pflederer T., Osterkorn D., Osterkorn K., Klingel R.** Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany // *Atheroscler. Suppl.* 2015. Vol. 18. P. 154–162.
171. **Safarova M.S., Ezhov M.V., Afanasieva O.I., Matchin Yu.G., Atanesyan R.V., Adamova I.Yu., Utkina E.A., Kononov G.A., Pokrovsky S.N.** Effect of specific Lp(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography // *Atheroscler. Suppl.* 2013. Vol. 14. P. 93–99.
172. **Anedda S., Mura S., Marcello C., Pintus P.** HELP LDL-apheresis in two cases of familial hypercholesterolemic pregnant women // *Transfus. Apher. Sci.* 2011. Vol. 44, N 1. P. 21–24.
173. **Ertorer M.E., Guvenc B., Haydardedeoglu B., Tekinturhan F.** A case report of the cascade filtration system: a safe and effective method for low-density lipoprotein apheresis during pregnancy // *Ther. Apher. Dial.* 2008. Vol. 12, N 5. P. 396–400.
174. **Cashin-Hemphill L., Noone M., Abbott J.F., Waksmonski C.A., Lees R.S.** Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy // *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 86, N 10. P. 1160, A10.
175. **Civeira F., Ros E., Jarauta E., Plana N., Zambon D., Puzo J., Martinez de Esteban J.P., Ferrando J., Zabala S., Almagro F., Gimeno J.A., Masana L., Pocivi M.** Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia // *Am. J. Cardiol.* 2008; 102:1187–1193.
176. **Palacios L., Grandoso L., Cuevas N., Olano-Martin E., Martinez A., Tejedor D., Stef M.** Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain // *Atherosclerosis* 2012;221:137–142.
177. **Raal F.J., Hovingh G.K., Blom D., Santos R.D., Harada-Shiba M., Bruckert E., Couture P., Soran H., Watts G.F., Kurtz C., Honarpour N., Tang L., Kasichayanula S., Wasserman S.M., Stein E.A.** Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in

- patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):280–290.
178. Sokolov A.A., Aleksandrova O.Yu., Kashtalap V.V., Barbarash O.L., Ezhov M.V. Guidelines for the organization of medical care for patients with hereditary atherogenic lipid metabolism disorders in the subjects of the Russian Federation // *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2016; 4 (25): 14–20. Rusin (Соколов А.А., Александрова О.Ю., Кашта- лап В.В., Барбараш О.Л., Ежов М.В. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах Российской Федерации // *Атеросклероз и дис- липидемии.* 2016;4(25):14–20).
 179. Athyros V.G., Tziomalos K., Kakafika A.I., Kou- maras H., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Effective- ness of ezetimibe alone or in combination with twice a week atorvastatin (10 mg) for statin intolerant high- risk patients // *Am. J. Cardiol.* 2008;101:483–485.
 180. Stein E.A., Ballantyne C.M., Windler E., Sirnes P.A., Sussekov A., Yigit Z., Seper C., Gimpelewicz C.R. Efficacy and tolerability of Fluvastatin XL 80 mg alone, ezetimibe alone and the combination of Flu- vastatin XL 80 mg with ezetimibe in patients with a history of muscle-related side effects with other statins: a randomized, doubleblind, double-dummy trial // *Am. J. Cardiol.* 2008;101:490–496.
 181. Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D., Civeira F., Rosenson R.S., Watts G.F., Bruckert E., Cho L., Dent R., Knusel B., Xue A., Scott R., Wasserman S.M., Rocco M.; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, place- bo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(23):2541–2548.
 182. Nissen S.E., Stroes E., Dent-Acosta R.E., Rosen- son R.S., Lehman S.J., Sattar N., Preiss D., Bruckert E., Ceska R., Lepor N., Ballantyne C.M., Gouni-Berthold I., Elliott M., Brennan D.M., Was- serman S.M., Somaratne R., Scott R., Stein E.A.; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle- Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial // *JAMA.* 2016;315(15):1580–1590.
 183. Moriarty P.M., Thompson P.D., Cannon C.P., Guyton J.R., Bergeron J., Zieve F.J., Bruckert E., Jacobson T.A., Kopecky S.L., Baccara-Dinet M.T., Du Y., Pordy R., Gipe D.A.; ODYSSEY ALTER- NATIVE Investigators.. Efficacy and safety of ali- rocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statinrechallenge arm: The ODYSSEY AL- TERNATIVE randomized trial // *J. Clin. Lipidol.* 2015;9(6):758–769.
 184. Banach M., Rizzo M., Toth P.P., Farnier M., Da- vidson M.H., Al-Rasadi K., Aronow W.S., Athy- ros V., Djuric D.M., Ezhov M.V., Greenfield R.S., Hovingh G.K., Kostner K., Serban C., Lighezan D., Fras Z., Moriarty P.M., Muntner P., Goudev A., Ceska R., Nicholls S.J., Broncel M., Nikolic D., Pella D., Puri R., Rysz J., Wong N.D., Bajnok L., Jones S.R., Ray K.K., Mikhailidis D.P. Statin intoler- ance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel // *Arch. Med. Sci.* 2015;11(1):1–23.

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Клинические рекомендации разработаны специалистами-экспертами Национального общества по изучению атеросклероза. При подготовке рекомендаций учитывались последние достижения доказательной медицины, отечественный и зарубежный клинический опыт в области изучения СГХС, атеросклероза и его осложнений. Основой настоящей версии клинических рекомендаций стали российские и зарубежные фундаментальные руководства, монографии по кардиологии и внутренним болезням, результаты крупных международных медицинских регистров и рандомизированных исследований, последние версии международных методических руководств для специалистов-кардиологов и врачей общей практики. Источниками современных обновлений были журнальные публикации в рецензируемых журналах, входящих в

российские и зарубежные индексы научного цитирования.

Целевая аудитория
данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог медицинских организаций, оказывающий помощь в амбулаторных и стационарных условиях.
2. Врач-терапевт медицинских организаций, оказывающий помощь в амбулаторных и стационарных условиях.
3. Врач общей практики (семейный врач).
4. Врач-трансфузиолог медицинских организаций, проводящих процедуры ЛП афереза.

В ходе разработки использованы уровни убедительности рекомендаций и уровни достоверности доказательств (табл. 1, 2).

Таблица 1

Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности рекомендаций	Определение	Формулировка
I	Доказано или общепризнано, что метод исследования / лечения полезен, эффективен, имеет преимущества	Рекомендуется / показано
II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе и эффективности метода исследования / лечения	
IIa	Большинство данных / мнений в пользу метода	Применение целесообразно
IIb	Данные / мнения о пользе метода не столь убедительны	Применение возможно
III	Доказано или общепризнано, что метод исследования/лечения бесполезен, неэффективен, может приносить вред	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни достоверности доказательств

Уровень убедительности рекомендаций	Определение
Уровень достоверности доказательств А	Данные нескольких рандомизированных клинических испытаний или метаанализов
Уровень достоверности доказательств В	Данные одного рандомизированного или нескольких нерандомизированных клинических испытаний
Уровень достоверности доказательств С	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Порядок обновления клинических рекомендаций

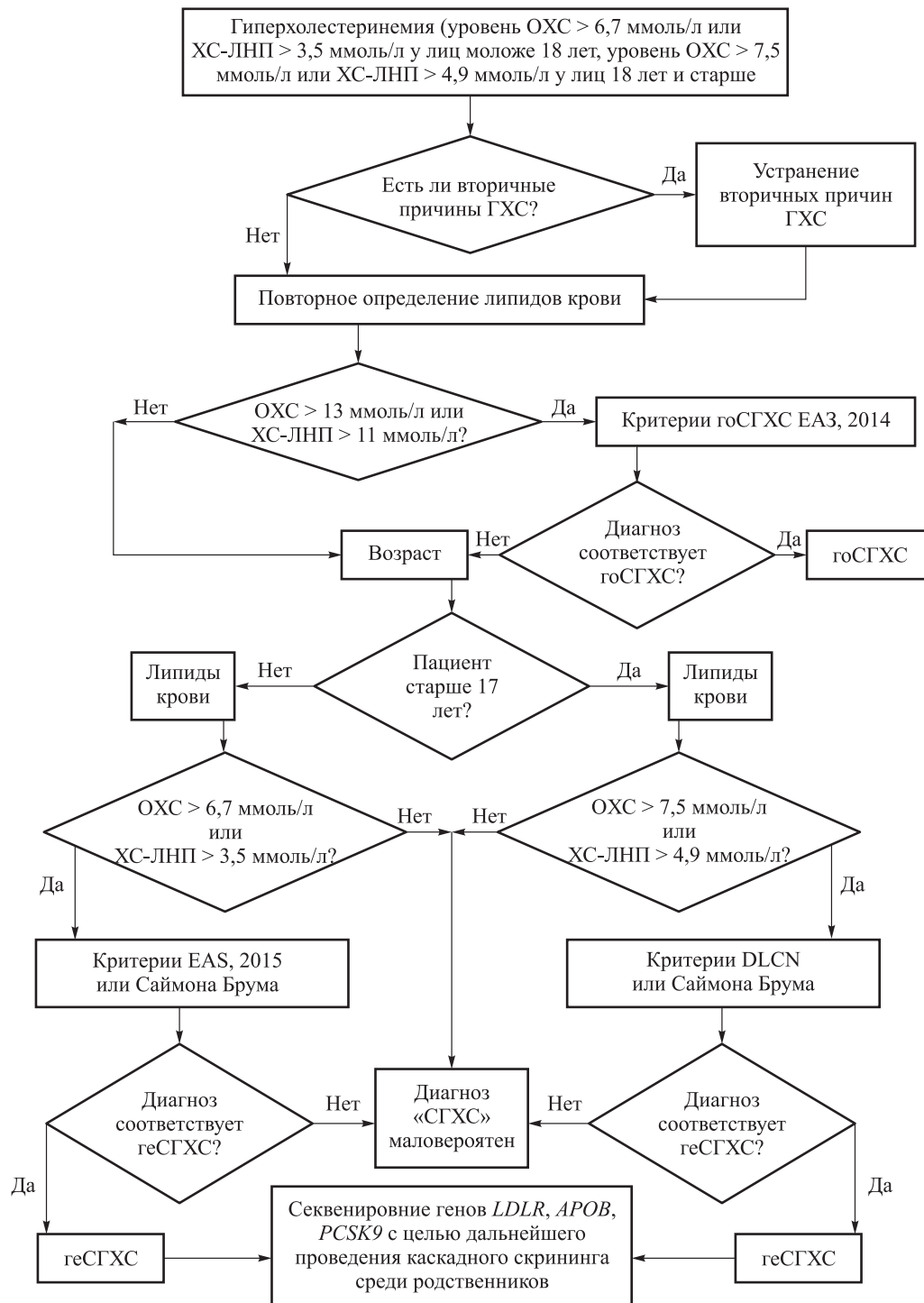
Уровень GPP — сложившаяся клиническая практика.

Клинические рекомендации обновляются 1 раз в 3 года с учетом новых российских и меж-

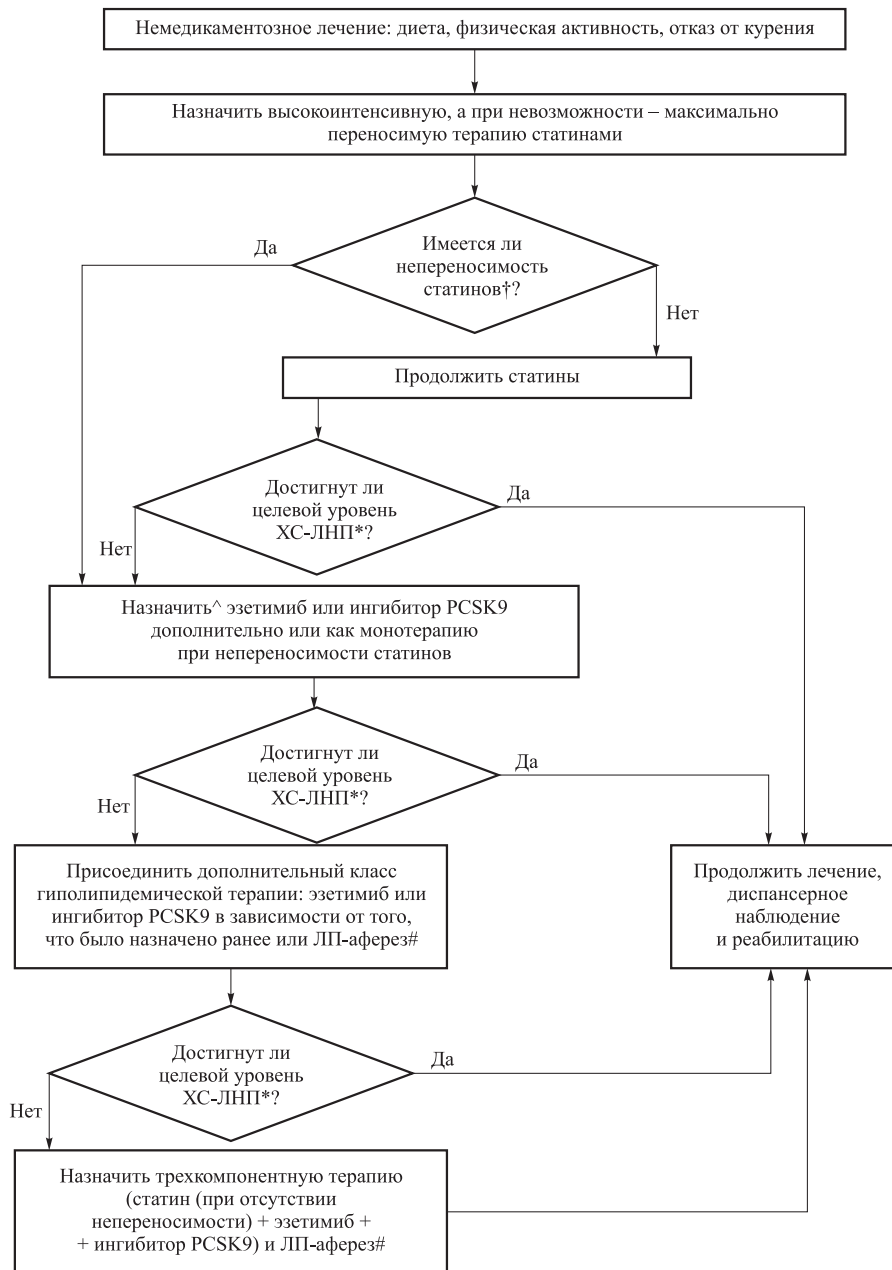
дународных данных по эпидемиологии форм заболевания, методам и тактике диагностики, способам медикаментозного лечения и показаниям для направления на хирургические вмешательства.

АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

1. Алгоритм диагностики СГХС



2. Алгоритм лечения геСГХС у взрослых



† Непереносимость статинов определяется как невозможность принимать ≥ 2 статинов в минимальной зарегистрированной суточной дозе, из-за появления симптомов со стороны мышечной системы, в частности болей, слабости или судорожных стягиваний, начинающихся или нарастающих на фоне терапии и прекращающихся после отмены статина.

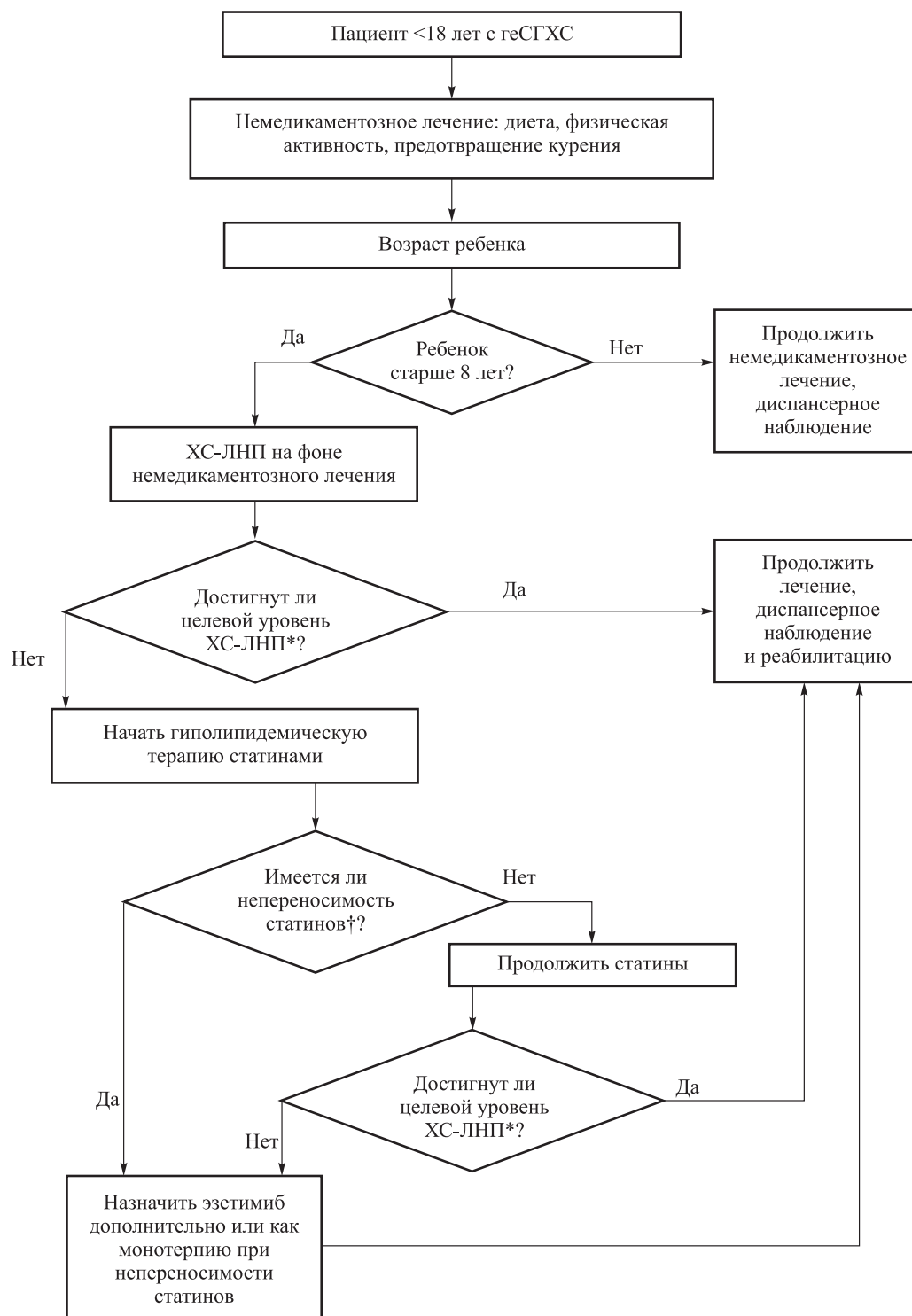
* Целевой уровень ХС-ЛНП для пациентов геСГХС без ССЗ атеросклеротического генеза составляет менее 2,5 ммоль/л, при наличии ССЗ атеросклеротического генеза – менее 1,5 ммоль/л.

^ Выбор между эзетимибом 10 мг/сут или ингибиторами *PCSK9* должен проводиться, исходя из необходимой для достижения целевого уровня степени снижения ХС-ЛНП, принимая во внимание, что эзетимиб уменьшает уровень ХС-ЛНП примерно на 20 %, а ингибиторы *PCSK9* – на 60 %.

Аферез липопротеидов может быть назначен и раньше при достижении целевых уровней ХС-ЛНП на фоне медикаментозной терапии: когда существуют объективные доказательства прогрессирования атеросклероза, даже несмотря на достижение целевых уровней ХС-ЛНП, когда повышен уровень липопротеида(а) [Лп(а)] > 60 мг/дл, когда имеют место рестенозы, после реваскуляризирующих операций на сосудах или если реваскуляризирующие операции на сосудах противопоказаны или невозможны.

Кроме того, аферез липопротеидов показан, когда необходима отмена медикаментозной липидснижающей терапии в связи с беременностью при высоком риске СС осложнений.

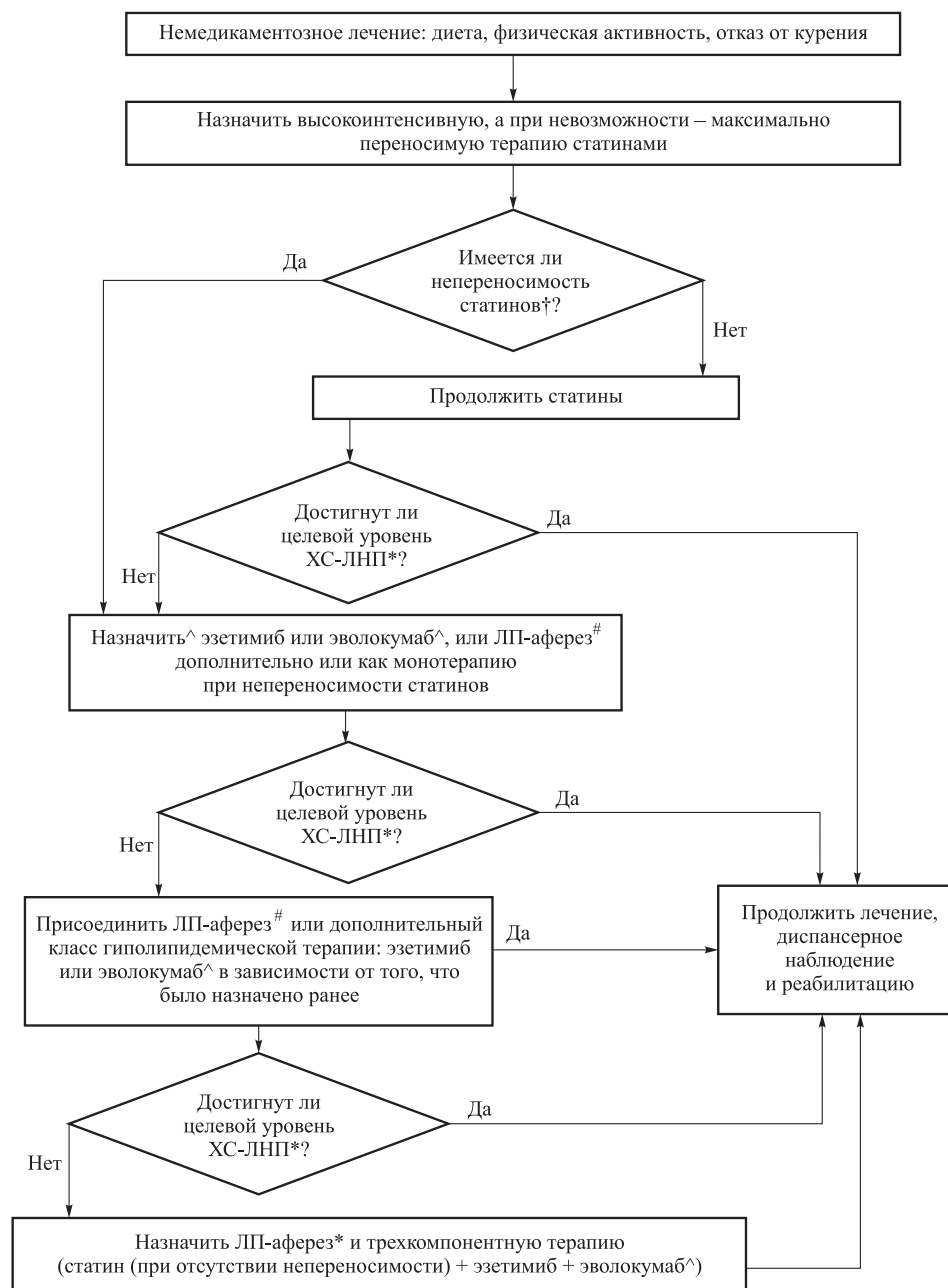
3. Алгоритм лечения геСГХС у детей



† Непереносимость статинов определяется как невозможность принимать ≥ 2 статинов в минимальной зарегистрированной суточной дозе, из-за появления симптомов со стороны мышечной системы, в частности болей, слабости или судорожных стягиваний, начинающихся или нарастающих на фоне терапии и прекращающихся после отмены статина.

* Целевой уровень ХС-ЛНП для детей геСГХС без СС3 атеросклеротического генеза в возрасте 8–10 лет менее 4,0 ммоль/л, старше 10 лет – менее 3,5 ммоль/л, а при наличии хотя бы одного СС3 атеросклеротического генеза – менее 1,8 ммоль/л.

Алгоритм лечения гоСГХС



† Непереносимость статинов определяется как невозможность принимать ≥ 2 статинов в минимальной зарегистрированной суточной дозе из-за появления симптомов со стороны мышечной системы, в частности болей, слабости или судорожных стягиваний, начинающихся или нарастающих на фоне терапии и прекращающихся после отмены статина.

* Целевой уровень ХС-ЛНП для пациентов с гоСГХС без СС3 атеросклеротического генеза составляет менее 2,5 ммоль/л, при наличии СС3 атеросклеротического генеза – менее 1,5 ммоль/л.

^ В настоящий момент среди ингибиторов *PCSK9* только эволокумаб имеет зарегистрированное показание для лечения гоСГХС.

ЛП-аферез назначается регулярно, длительно с периодичностью 1 раз в 1–2 недели пациентам с гоСГХС, начиная с 7 лет. ЛП-аферез может быть назначен и раньше, при достижении целевых уровней ХС-ЛНП на фоне медикаментозной терапии: когда существуют объективные доказательства прогрессирования атеросклероза, даже несмотря на достижение целевых уровней ХС-ЛНП, когда повышен уровень липопротеида(а) [Лп(а)] > 60 мг/дл, когда имеют место рестенозы, после реваскуляризирующих операций на сосудах или, если реваскуляризирующие операции на сосудах противопоказаны или невозможны, когда необходима отмена медикаментозной липидснижающей терапии в связи с беременностью при высоком риске СС осложнений.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

Что такое гиперхолестеринемия?

Семейная гиперхолестеринемия — это наследственное заболевание, при котором генетическое повреждение является причиной высокого уровня холестерина крови и передается из поколения в поколение, иногда возможна передача заболевания через поколение. Гиперхолестеринемия означает высокий холестерин крови. Тип холестерина, который специфично повышается при семейной гиперхолестеринемии — холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП).

Семейная гиперхолестеринемия — одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний. Приблизительно 1 из 200 человек в мире имеет генетические повреждения, являющиеся причиной семейной гиперхолестеринемии. Если один из родителей имеет семейную гиперхолестеринемию, то в 50 % случаев она будет у его сына или дочери.

Семейная гиперхолестеринемия связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Риск различается от семьи к семье и зависит от уровня холестерина, других наследственных факторов, факторов образа жизни, таких как питание, курение, уровень физической активности, и даже от того, мужчина вы или женщина. Женщины с семейной гиперхолестеринемией заболевают сердечно-сосудистыми заболеваниями в возрасте 55–60 лет, а мужчины — 45–50 лет. Важно как можно раньше (идеально в детском возрасте) выявлять и правильно лечить семейную гиперхолестеринемию, так как это значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ВАЖНО

Семейная гиперхолестеринемия наследуется и передается в семье. Наличие высокого холестерина крови, особенно высокого ХС-ЛНП, повышает риск раннего начала сердечно-сосудистых заболеваний.

Что такое холестерин липопротеидов низкой плотности?

Холестерин — это жировая субстанция, которая необходима нашему организму для построения клеток, синтеза гормонов и производства желчных кислот в печени. Однако высокий уровень холестерина в крови может приводить к тому, что лишний холестерин накапливается в стенках кровеносных сосудов, что ведет к образованию атеросклеротических бляшек, сужающих просвет сосуда. Часто атеросклеротические

бляшки суживают просвет артерий, кровоснабжающих жизненно важные органы нашего организма: сердце, головной мозг, почки и др., что может приводить к развитию серьезных сердечно-сосудистых заболеваний. ХС-ЛНП — это частицы, которые содержатся в крови и являются транспортной системой, которая переносит холестерин от одних клеток нашего организма к другим. Частицы ХС-ЛНП имеют специальный присоединенный белок, называющийся аполипопротеин В. Аполипопротеин В наподобие моста связывает частицы ХС-ЛНП с клетками вашего организма, которые имеют ЛНП-рецептор. Рецептор помогает клеткам «узнавать» частицы ХС-ЛНП. Если рецептор или белок аполипопротеин В «работают» плохо, то уровень холестерина в вашей крови повышается. Это является причиной семейной гиперхолестеринемии.

ВАЖНО

Липопротеины низкой плотности транспортируют холестерин в вашей крови к клеткам. Холестерин нужен для строительства клеток, производства гормонов и производства желчных кислот. Однако, если ХС-ЛНП слишком много, он накапливается в стенках кровеносных сосудов в виде атеросклеротических бляшек.

Причины семейной гиперхолестеринемии

Особенности, которые мы наследуем от родителей, определяются информацией, хранящейся в ДНК. ДНК содержит гены, в которых находится информация о всех характеристиках организма. Изменения в генах могут быть причиной наследственных заболеваний. В большинстве случаев при семейной гиперхолестеринемии эти изменения находятся в гене, который кодирует ЛНП-рецептор. Этот рецептор расположен на поверхности клеток и удаляет частицы ХС-ЛНП из крови. Изменения в гене ЛНП-рецептора приводят к тому, что он теряет способность к удалению холестеринсодержащих частиц из крови.

Большинство людей с семейной гиперхолестеринемией наследуют один дефектный ген ЛНП-рецептора от одного из родителей и один нормальный ген ЛНП-рецептора от другого родителя. Следовательно, они имеют только 50 % нормально работающих ЛНП-рецепторов на поверхности клеток. Это ведет к тому, что у них уровень ХС-ЛНП в крови значительно повышен с самого рождения по сравнению с людьми без семейной гиперхолестеринемии. Таким образом, у людей с семейной гиперхолестеринемией выше риск развития атеросклеротических бляшек и

сердечно-сосудистых осложнений, которые могут развиваться в молодом возрасте.

ВАЖНО

Причиной семейной гиперхолестеринемии являются изменения в гене, который кодирует ЛНП-рецептор. Дефектный ЛНП-рецептор не может удалять ХС-ЛНП из крови.

Избыток холестерина накапливается в стенках кровеносных сосудов, приводя к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Как можно заподозрить семейную гиперхолестеринемия?

Семейную гиперхолестеринемия можно заподозрить, когда в семье есть случаи раннего начала сердечно-сосудистых заболеваний. Так, если кто-то из членов семьи перенес инфаркт миокарда (сердечный приступ) или мозговой инсульт в возрасте ранее 50–60 лет, это может быть следствием высокого уровня холестерина. В таких случаях рекомендуется определить показатели липидного профиля крови у членов семьи пациента:

- липидный профиль определяет различные типы липопротеидов в крови, такие как общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) и триглицериды.

- диагностировать и лечить семейную гиперхолестеринемия важно уже в детском возрасте. Лечение более эффективно, когда оно начинается рано и до того, как накопление холестерина в стенках сосудов приводит к образованию атеросклеротических бляшек, сильно суживающих просвет кровеносных сосудов и приводящих к развитию сердечно-сосудистых катастроф – инфарктов и инсультов.

Есть несколько внешних признаков, которые могут определяться при семейной гиперхолестеринемии: утолщение сухожилий или желтоватые бляшки вокруг глаз (ксантелазмы), но они не всегда бывают у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Иногда холестерин откладывается в радужке (цветной части) глаза в виде арки (липидная дуга роговицы).

ВАЖНО

Семейная гиперхолестеринемия может быть заподозрена у людей, которые имеют раннее начало сердечно-сосудистых заболеваний в течение жизни в сочетании с высоким уровнем холестерина в крови. Родственники таких пациентов должны определить у себя показатели липидного профиля.

Как диагностируют семейную гиперхолестеринемия?

Семейную гиперхолестеринемия диагностирует врач, применяя специально разработанные диагностические критерии, учитывающие целый

комплекс клинических (уровень холестерина, наличие сухожильных ксантом, заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у пациента и членов его семьи и др.) и генетических факторов. Для генетического обследования используют ДНК, выделенную из клеток крови. Семейную гиперхолестеринемия диагностируют, находя дефект генов, например, гена ЛНП-рецептора. Близкие родственники, такие как родители, братья и сестры и дети пациента с семейной гиперхолестеринемией, имеют 50%-й риск также иметь это заболевание. Обследование членов семьи является ключевым для ранней диагностики семейной гиперхолестеринемии.

ВАЖНО

Семейная гиперхолестеринемия диагностируется на основании клинических данных и генетического обследования. Выявление определенных мутаций в ряде генов, ответственных за развитие семейной гиперхолестеринемии, позволяет не только подтвердить диагноз у обследуемого человека, но и провести тестирование близких членов его семьи с целью ранней диагностики этого заболевания.

В каком возрасте нужно диагностировать семейную гиперхолестеринемия?

Люди с семейной гиперхолестеринемией обычно имеют высокий общий холестерин и высокий ХС-ЛНП с рождения. Рекомендуется родителям, имеющим семейную гиперхолестеринемия, обращаться к врачу для обследования своих детей до достижения ими школьного возраста. Подтверждение диагноза важно в детском и юношеском возрасте. Чем раньше изменить диету, пищевые привычки и начать лечение, тем меньше будет риск развития атеросклероза и связанных с ним осложнений.

ВАЖНО

В семьях с диагностированной семейной гиперхолестеринемией рекомендуется тестирование детей для диагностики этого заболевания до восьмилетнего возраста. Это позволяет провести необходимую коррекцию питания и образа жизни ребенка, а также при необходимости назначить ему эффективное лечение.

Как можно уменьшить ХС-ЛНП?

Снизить холестерин можно при помощи диеты, регулярной физической активности, отказа от курения и применения специальных лекарственных препаратов.

Изменения в питании – первый шаг в снижении уровня холестерина для всех людей с семейной гиперхолестеринемией. Изменения в диете могут снизить холестерин на 10–15 %.

Для людей с семейной гиперхолестеринемией этого снижения бывает недостаточно, поэтому

назначаются холестеринснижающие препараты. Цель лечения (диеты и лекарственных препаратов) — снизить уровень ХС-ЛНП ниже 2,5 ммоль/л у взрослых и ниже 3,5 ммоль/л у детей. Для тех детей и взрослых с СГХС, кто уже имеет заболевание сердца и сосудов, ХС-ЛНП должен быть ниже 1,8 ммоль/л.

Когда человек наследует дефектный ген от обоих родителей, ЛНП-рецептор может полностью отсутствовать в клетках. В этом случае имеет место экстремально высокое повышение ХС-ЛНП, для снижения которого наряду с диетой и лекарственными препаратами необходимо проведение регулярной (каждые 1–2 недели) процедуры, направленной на механическое удаление из крови избытка холестерина. Такая процедура получила название ЛП-аферез.

ВАЖНО

Изменения в питании могут снизить холестерин ЛНП на 10–15 %. Для пациентов с семейной гиперхолестеринемией этого может быть недостаточно, поэтому диету следует комбинировать с приемом медикаментов, снижающих уровень холестерина. Для тяжелых форм семейной гиперхолестеринемии дополнительно может быть применена технология очищения крови от избытка холестерина (ЛНП-аферез).

Как диета действует на холестерин ЛНП?

Все жиры в пище являются смесью насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Насыщенные жирные кислоты находятся в продуктах животного происхождения (молочные и мясные), твердых маргаринах и в большинстве видов печенья, бисквитов, кексов, фаст-фуде. Эти насыщенные жирные кислоты повышают холестерин, в отличие от ненасыщенных жиров из растений и рыбы, которые снижают или действуют нейтрально на ХС-ЛНП.

Низкое потребление холестерина рекомендовано людям с высоким уровнем холестерина в крови. Наибольшее количество холестерина в пище содержится в продуктах животного происхождения, таких как яичные желтки, потроха, мясо и жирные молочные продукты, например, сыр, сливки и масло.

Жирная рыба и рыбий жир насыщены омега-3 жирными кислотами, которые имеют благоприятный эффект. Омега-3 также снижают уровень триглицеридов. Для обеспечения достаточного потребления Омега-3 рекомендуется есть жирную морскую рыбу не реже двух раз в неделю.

Благоприятное воздействие на уровень холестерина оказывают волокна, содержащиеся в крупнозернистых кукурузных и цельнозерновых злаковых продуктах, бобовых, горохе, фруктах, ягодах и овощах. Растительные волокна, потре-

бляемые с пищей, связывают в кишечнике поступивший с едой холестерин. Это приводит к тому, что уменьшается всасывание холестерина из кишечника, а следовательно, и его концентрация в крови. Кроме того, продукты с высоким содержанием клетчатки являются важным источником витаминов, минералов и антиоксидантов.

Какая диета рекомендована при семейной гиперхолестеринемии?

Питание для лиц с семейной гиперхолестеринемией должно быть разнообразным и сбалансированным. Для детей с семейной гиперхолестеринемией соблюдение диеты должно подкрепляться изменением питания для всех членов семьи. Важно, чтобы привычки здорового питания устанавливались как можно раньше. Изменение диеты требует времени, часто месяцев или лет, и регулярного наблюдения клиническим диетологом или врачом. То, что вы едите регулярно, очень важно! Случайные отклонения от рекомендуемой диеты не приводят к повышению уровня холестерина в крови.

ВАЖНО

Пять важных рекомендаций для сбалансированного питания:

- употребляйте меньше жира, особенно меньше насыщенных жирных кислот и трансжиров;
- замените насыщенные жиры ненасыщенными жирами;
- ешьте больше продуктов, содержащих клетчатку, овощи и фрукты каждый день;
- употребляйте меньше продуктов с высоким содержанием холестерина;
- ограничьте количество пищи и напитков с высоким содержанием сахара или алкоголя.

Как лекарственные препараты влияют на ХС-ЛНП?

Лекарства, которые могут снизить ХС-ЛНП, увеличивают количество ЛНП-рецепторов, чтобы лучше поглощать ХС-ЛНП из вашей крови. Изменения в питании должны сочетаться с медикаментозным лечением, чтобы снизить уровень холестерина до необходимого уровня. Лекарственная терапия для семейной гиперхолестеринемии применяется не только у взрослых, но и у детей. У детей с подтвержденной семейной гиперхолестеринемией рекомендуется начинать медикаментозное лечение с 10 лет. Лечение должно быть длительным, оно поможет избежать развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Какие лекарственные препараты снижают ХС-ЛНП?

Лекарственные средства, снижающие ХС-ЛНП, включают статины, ингибиторы погло-

щения холестерина и ингибиторы PCSK9. Ваш врач может лечить вас одним или несколькими из этих типов лекарств. Если ХС-ЛНП снизится до необходимого уровня, отложение холестерина в кровеносных сосудах и вокруг глаз или сухожилий уменьшится.

Почему важное значение имеет лечение в течение длительного времени?

Организм производит холестерин постоянно. Однако у людей с семейной гиперхолестеринемией из-за генетического дефекта нарушена способность организма к удалению избыточного холестерина. Лекарственные препараты способствуют восстановлению этой способности. Как только ХС-ЛНП уменьшился в результате лечения, важно предотвратить его повторное повышение, которое будет неизбежным при отмене препаратов. Поэтому любой человек с семейной гиперхолестеринемией должен постоянно придерживаться диеты, здорового образа жизни и принимать препараты, снижающие уровень холестерина.

Что такое сердечно-сосудистые заболевания?

Заболевания сердца и кровеносных сосудов, вызванные атеросклерозом, относятся к сердечно-сосудистым заболеваниям. Атеросклероз сопровождается накоплением жира (включая холестерин) в атеросклеротических бляшках, которые суживают просвет кровеносных сосудов, что может привести к нарушению кровоснабжения жизненно важных органов: сердца, головного мозга, почек и др. Если атеросклероз развивается в кровеносном сосуде, доставляющем кровь к сердцу, то возникает ишемическая болезнь сердца, наиболее грозным проявлением которой является инфаркт миокарда. Если атеросклерозом поражается кровеносный сосуд, кровоснабжающий головной мозг, то возникает нарушение мозгового кровообращения, проявляющееся в виде транзиторной ишемической атаки или инсульта.

ВАЖНО

Сердечный приступ и инсульт являются конечным результатом атеросклероза. Атеросклероз — это сужение кровеносных сосудов, вызванное накоплением холестерина и воспалением, с образованием бляшки. Бляшка уменьшает размер просвета кровеносного сосуда. Поврежденная бляшка может вызвать образование сгустка крови, приводящее к очень быстрому сужению или закупорке кровеносного сосуда.

Какие существуют факторы риска?

Факторы риска — это особенности (биологические, психологические или экологические),

которые повышают вероятность развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у человека. Одним из наиболее важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является высокий уровень ХС-ЛНП. К другим факторам риска относятся сахарный диабет и высокое артериальное давление, которые в свою очередь могут быть результатом избыточной массы тела, недостаточного потребления фруктов и овощей, низкой физической активности. Регулярные физические упражнения способствуют не только снижению массы тела, но и благотворно влияют на липидный профиль, снижая уровень ХС-ЛНП и триглицеридов, и повышая уровень холестерина ЛВП («хороший холестерин»).

Курение увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, даже если уровень холестерина в крови нормальный. Тем более оно опасно для пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Курение вызывает дополнительное повреждение кровеносных сосудов и снижает в крови уровень холестерина ЛВП («хороший холестерин»). Пациенты с семейной гиперхолестеринемией, не получающие лечение, имеют в 25 раз более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с людьми, не имеющими семейной гиперхолестеринемии. У нелеченных больных с семейной гиперхолестеринемией, которые также курят, риск увеличивается в 75 раз!

Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания развиваются чаще с возрастом, и мужчины заболевают ими примерно на 10 лет раньше, чем женщины. Если у человека есть несколько из перечисленных факторов риска, то вероятность развития сердечно-сосудистого заболевания у него еще выше.

Можно ли снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний при семейной гиперхолестеринемии?

ДА! Исследования показывают, что снижение уровня ХС-ЛНП снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Вероятность возникновения атеросклеротических бляшек зависит от уровня ХС-ЛНП и длительности его воздействия на стенку сосуда. Чем выше оба этих фактора, тем раньше разовьется атеросклероз. Понижая уровни ХС-ЛНП, можно значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Важно как можно раньше начать снижение ХС-ЛНП. Прекращение курения и коррекция других факторов риска, о которых говорилось выше, имеют решающее значение для дополнительного снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ТАКИМ ОБРАЗОМ:

- Семейная гиперхолестеринемия является наследственным заболеванием, вызванным чаще всего нарушением работы гена ЛНП-рецептора.
- Нарушение работы гена ЛНП-рецептора может привести к увеличению содержания ХС-ЛНП в крови, избыток которого вызывает развитие атеросклероза и таких грозных сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда и инсульт.
- Для людей с семейной гиперхолестеринемией характерно развитие сердечно-сосудистых заболеваний уже в молодом возрасте.

- Важно выявлять семейную гиперхолестеринемия как можно раньше, поэтому, если у вас диагностировано это заболевание, необходимо обязательно обследовать членов вашей семьи, включая детей.
- Своевременно (желательно с детского возраста) начатые мероприятия по ведению здорового образа жизни, соблюдение сбалансированной диеты и прием холестеринснижающих препаратов могут значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у людей с семейной гиперхолестеринемией.

Приложение Г1

**КРИТЕРИИ DLCN (КРИТЕРИИ DUTCH LIPID CLINIC NETWORK)
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ геСГХС У ВЗРОСЛЫХ (18 ЛЕТ И СТАРШЕ)**

Критерии DLCN учитывают данные наследственного анамнеза, индивидуального анамнеза, физикального обследования, уровень ХС-ЛНП и результаты молекулярно-генетического тестирования (анализа ДНК).

Диагноз устанавливается на основании суммы баллов, полученных в каждой группе. Внутри группы баллы не суммируются, учитывается только один признак, дающий максимальное количество баллов внутри каждой из групп. К при-

Критерий	Баллы
1. Семейный анамнез	
Родственник первой степени родства с ранним (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) ССЗ атеросклеротического генеза (ИБС, атеротромботический ишемический инсульт, ТИА, периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда $\geq 50\%$) или Родственник 1-й степени родства с ХС-ЛНП >95-го перцентиля	1
Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы или Дети моложе 18 лет с ХС-ЛНП >95-го перцентиля	2
2. Индивидуальный анамнез	
У пациента ранняя (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) ИБС	2
У пациента раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развитие атеротромботического ишемического инсульта, ТИА или периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда $\geq 50\%$	1
3. Физикальное обследование	
Сухожильные ксантомы	6
Липидная дуга роговицы в возрасте <45 лет	4
4. Уровень ХС-ЛНП	
> 8,5 ммоль/л	8
6,5–8,4 ммоль/л	5
5,0–6,4 ммоль/л	3
4,0–4,9 ммоль/л	1
5. Анализ ДНК	
Наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности генов <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i>	8
Диагноз ставится на основании суммы баллов: «определенная» СГХС – >8 баллов «вероятная» СГХС – 6–8 баллов «возможная» СГХС – 3–5 баллов	

меру, если у обследуемого есть и липоидная дуга роговицы (4 балла), и ксантомы сухожилий (6 баллов), то для группы «Физикальное обследование» нужно учитывать только 6 баллов. В соответствии с набранной суммой баллов СГХС

может быть определенной, вероятной или возможной. При этом диагноз «СГХС» выставляется только при наличии определенной или вероятной формы.

Приложение Г2

ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ХС-ЛНП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА ДЛЯ РФ

Пол	Возраст	ХС-ЛНП (ммоль/л) 95 перцентиль
Мужской	25–34	4,56
	35–44	5,04
	45–54	5,31
	55–64	5,16
Женский	25–34	4,24
	35–44	4,68
	45–54	5,29
	55–64	5,56

Приложение Г3

КРИТЕРИИ САЙМОНА БРУМА (SIMON BROOME REGISTRY)

Критерии Саймона Брума (Simon Broome Registry) применяют для диагностики геСГХС у взрослых, а также у детей и подростков в возрасте до 16 лет.

Диагноз геСГХС выставляется в случае ответственности пациента критериям «определенного» или «вероятного» диагноза «СГХС».

Определенный диагноз «геСГХС» ставится, если:

ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет, **или**
ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет

Плюс одно из нижеперечисленного:

- Наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);

и/или

- Позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности в генах *LDLR*, *APOB* или *PCSK9*

Вероятный диагноз геСГХС ставится, если:

ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет,

или

ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет

Плюс одно из нижеперечисленного:

- Наличие ИМ в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства — до 60 лет;

и/или

ОХС > 7,5 ммоль/л у пациента старше 16 лет 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС > 6,7 ммоль/л у пациента или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ геСГХС У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Модифицированные критерии экспертов Европейского общества по атеросклерозу для диагностики геСГХС у детей и подростков ≤19 лет.

Согласно данным критериям, диагноз геСГХС выставляется детям и подросткам (≤19 лет) при наличии хотя бы одного из четырех условий.

1. Уровень ХС-ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л в двух последовательных анализах на фоне соблюдения гиполипидемической диеты в течение 3 месяцев.
2. Уровень ХС-ЛНП ≥ 4 ммоль/л в сочетании с ранним ССЗ (у мужчин в возрасте <55 лет, у женщин <60 лет) и/или высоким уровнем ХС-ЛНП ($\geq 4,9$ ммоль/л) у родственника первой степени родства.
3. Уровень ХС-ЛНП $\geq 3,5$ ммоль/л в сочетании с генетически подтвержденным диагнозом «СГХС» у одного из родителей.
4. Любой уровень ХС-ЛНП при подтверждении наличия у ребенка патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности в генах *LDLR*, *APOB* или *PCSK9*, выявленных у одного из родителей с установленным диагнозом геСГХС.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ гоСГХС

Критерии, предложенные экспертами Европейского общества по атеросклерозу, для диагностики гоСГХС у взрослых и детей.

Согласно данным критериям, диагноз гоСГХС выставляется у детей и взрослых при наличии одного из двух условий:

1. Наличие двух мутантных аллелей в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* или *LDLRAP1*
или
2. Уровень ХС-ЛНП более 13 ммоль/л (500 мг/дл) без гиполипидемической терапии или ХС-ЛНП более 8 ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии
и
- Появление сухожильных или кожных ксантом в возрасте до 10 лет
или
- Уровень ХС-ЛНП без гиполипидемической терапии, соответствующий геСГХС, у обоих родителей

**ОСНОВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ/СОСТОЯНИЯ, А ТАКЖЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ,
КОТОРЫЕ МОГУТ ОБУСЛОВЛИВАТЬ ВТОРИЧНОЕ ПОВЫШЕНИЕ ХС-ЛНП**

Нарушение диеты	Насыщенные жиры Трансжиры Анорексия
Лекарственные препараты	Циклоспорин** Диуретики Глюкокортикоиды Амиодарон** Иммунодепрессанты Комбинированные оральные контрацептивы Высокоактивная антивирусная терапия при ВИЧ

Заболевания	Холестаз Нефротический синдром Хроническая болезнь почек Сахарный диабет
Нарушения метаболизма	Гипотиреоз Ожирение Синдром Кушинга
Физиологические состояния	Беременность

Приложение Г7

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СГХС У РОДСТВЕННИКОВ ПРОБАНДА

При отрицательном результате генетического тестирования пробанда или при отсутствии возможности его проведения диагностику СГХС у ближайших родственников следует проводить на основании уровней ХС-ЛНП в плазме с учетом пола и возраста обследуемого лица. Для постановки диагноза родственникам пациента с СГХС возможно применение критериев (рисунков), разработанных для диагностики СГХС у родственников пробанда, высокая чувствительность (93 %) и специфичность (82 %) которых в диагностике СГХС были продемонстрированы

и для российской популяции [53]. Согласно этим критериям, например, у женщины, дочери пациента с диагнозом геСГХС, в возрасте 25 лет при уровне ХС-ЛНП $\geq 4,3$ ммоль/л диагноз СГХС будет подтвержден, а при уровне ХС-ЛНП $< 3,6$ ммоль/л диагноз СГХС может быть исключен. Если ХС-ЛНП находится в границах 3,6–4,29 ммоль/л, в настоящий момент невозможно точно установить или исключить диагноз СГХС, и необходимо в дальнейшем провести повторное измерение.

	Женщины					Мужчины				
	0–14	15–24	25–34	35–44	45–54	0–14	15–24	25–34	35–44	45–54
ХС-ЛНП, ммоль/л	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6
	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1
	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9
	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4
	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0

СГХС вероятна
СГХС сомнительна
СГХС маловероятна

Критерии диагностики СГХС у родственников пробанда