

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно - практический журнал

2019

Основан в 2004 г.

Том 15

№ 4

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

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

Тел.: (383) 373-10-74; 211-75-08

Тел.-факс: (383) 264-25-16

E-mail: aterosclerosis@gmail.com

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций за серий 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 30.12.2019.

Выход в свет 31.01.2020. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 8,8. Усл. печ. л. 10,5. Тираж 1000 экз.

Заказ № 272. 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)

Е.Б. Меньщикова — д.м.н. (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.В. 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)

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

В.В. Каишталов — 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. Катанано — 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, № 4

СОДЕРЖАНИЕ

Рекомендации по контролю уровня холестерина в крови (окончание) 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Иванова А.А., Максимов В.Н., Малютин С.К., Новоселов В.П., Родина И.А.,
Хамович О.В., Воевода М.И.**
Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs61999948, rs7172856
с внезапной сердечной смертью 33
- Антропова О.Н., Осипова И.В., Силкина С.Б., Маркина И.Л., Смышляева Т.Л., Мешкова Т.В.**
Состояние органов-мишеней у лиц молодого возраста
с высоко-нормальным артериальным давлением
и нелеченой эссенциальной артериальной гипертензией 39
- Слепцов А.А., Назаренко М.С., Зайцева А.В., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н.,
Барбараш О.Л., Пузырев В.П.**
Соматический мозаицизм и структурная вариабельность гена *GBP3*
при атеросклерозе 46
- Денисова Д.В., Березовикова И.П., Кунцевич А.К., Щербакова Л.В., Батлук Т.И.**
Питание и избыточная масса тела у подростков
в контексте ранней профилактики атеросклероза 52
- Мустафина С.В., Денисова Д.В., Алферова В.И., Шрамко В.С., Щербакова Л.В.**
Особенности атерогенных дислипидемий в подростковом возрасте
при избыточной массе тела и ожирении 58

ОБЗОРЫ

- Рымар О.Д., Щетинина А.О.**
Комплексный подход в лечении сахарного диабета 2 типа –
путь к снижению смертности от атеросклероз-ассоциированных заболеваний 66
- Маслацов Н.А., Рагино Ю.И.**
Биохимические маркеры кальцификации атеросклеротических бляшек 78
- Трошина М.С., Денисова Д.В.**
Дислипидемии в детском и подростковом возрасте 85

© НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, 2019
© Оформление. Издательство СО РАН, 2019

НОВОСИБИРСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ATEROSCLEROZ

Since 2004

4 issues per year

2019

Research and Practical Journal

Volume 15, No. 4

CONTENTS

Guideline on the management of blood cholesterol	5
---	----------

ORIGINAL ARTICLES

Ivanova A.A., Maksimov V.N., Malyutina S.K., Novoselov V.P., Rodina I.A., Hamovich O.V., Voevoda M.I. Association of single nucleotide polymorphisms rs61999948, rs7172856 with sudden cardiac death	33
Antropova O.N., Osipova I.V., Silkina S.B., Markina I.L., Smyshlyaeva T.L., Meshkova T.V. State of target organs in young people with high-normal arterial pressure and untreated essential arterial hypertension.....	39
Sleptsov A.A., Nazarenko M.S., Zaitseva A.V., Kazantsev A.N., Burkov N.N., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. Somatic mosaicism and structural variability of <i>GBP3</i> gene in atherosclerosis	46
Denisova D.V., Berezovikova I.P., Kuntsevich A.K., Shcherbakova L.V., Batluk T.I. Nutrition and overweight in adolescents in the context of early prevention of atherosclerosis	52
Mustafina S.V., Denisova D.V., Alferova V.I., Shramko V.S., Shcherbakova L.V. Features of atherogenic dyslipidemia in adolescents with overweight and obesity	58

REVIEWS

Rymar O.D., Shchetinina A.O. A comprehensive approach to type 2 diabetes mellitus – way to reduce mortality from atherosclerosis-associated diseases	66
Maslatsov N.A., Ragino Yu.I. Biochemical markers of atherosclerotic plaque calcification	78
Troshina M.S., Denisova D.V. Dyslipidemia in children and adolescents	85

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ*

Отчет целевой группы по руководству по клинической практике Американского колледжа кардиологии (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА)

Авторы (члены рабочей группы): S.M. Grundy, N.J. Stone, A.L. Bailey, C. Beam, K.K. Birtcher, R.S. Blumenthal, L.T. Braun, S. de Ferranti, J. Faiella-Tommasino, D.E. Forman, R. Goldberg, P.A. Heidenreich, M.A. Hlatky, D.W. Jones, D. Lloyd-Jones, N. Lopez-Pajares, C.E. Ndumele, C.E. Orringer, C.A. Peralta, J.J. Saseen, S.C. Smith, Jr., L. Sperling, S.S. Virani, J. Yeboah

(окончание, начало публикации в № 2 и 3)

4.4.3. Мониторинг в ответ на ХС ЛПНП-снижающую терапию

Рекомендации по мониторингу. Ссылки на исследования, на которые опираются настоящие рекомендации, размещены в он-лайн приложении 17.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	A	1. Приверженность к изменениям в образе жизни и эффекты препарата, снижающего уровень ХС ЛПНП, следует оценивать путем измерения содержания липидов натошак и оценки соответствующих показателей безопасности через 4–12 недель после начала приема статинов или корректировки дозы, а также каждые 3–12 месяцев после этого на основе необходимости оценки приверженности или безопасности (S4.4.3-1–S4.4.3-3)

Вспомогательный текст к разделу 4.4.3

1. Достижение цели снижения содержания ХС ЛПНП в ответ на изменения образа жизни или предписанную интенсивность терапии статинами описывается удельным ответом. Клиническая эффективность контролируется путем измерения снижения уровня ХС ЛПНП в процентах от исходного. Исходный уровень ХС ЛПНП может быть оценен с помощью измерений перед лечением, повторного просмотра диаграммы или измерения после короткого перерыва лекарственной терапии. Некоторые клиницисты неохотно прерывают терапию, хотя риск невелик. Без установления базового уровня будет трудно оценить ответ на терапию. Хорошая приверженность к различным диетам, снижающим уровень ЛПНП, уменьшит содержание ХС ЛПНП на 10–15 % и более (S4.4.3-3). Можно ожидать, что статины средней интенсивности снизят уровень ХС ЛПНП еще на 30–49 %, а статины высокой интенсивности — на 50 % и более (табл. 3, раздел 3.2). Добавление эзетимиба или секвестрантов желчных кислот к терапии статинами обычно обеспечивает дополнительное уменьшение концентрации ХС ЛПНП на 15–25 %. Гораздо большее снижение происходит при добавлении ингибитора PCSK9 к статину плюс эзетимиб. В клинической практике изменение образа жизни и терапия

* Оригинальный текст опубликован в American Journal of Cardiology, 2018, pii: S0735-1097(18)39035-1, doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.004, а также в Circulation, 2019, Vol. 139, N 25, P. e1082-e1143.

© 2018 by the American Heart Association, Inc., and the American College of Cardiology Foundation. Адаптированный перевод с английского языка и публикация настоящих рекомендаций выполнены НИИТПМ – филиалом ИЦИГ СО РАН с разрешения Американского колледжа кардиологии, лицензия № 4604600010550.

статины обычно назначаются вместе. Максимальное относительное изменение произойдет через 4–12 недель после начала терапии статинами или комбинированной терапии. В это время можно оценить эффективность препарата или начальную приверженность к терапии. Периодические повторные измерения позволят подтвердить приверженность к терапии. Поскольку рекомендуемая интенсивность медикаментозной терапии будет варьироваться у подростков, молодых людей, взрослых в возрасте от 40 до 75 лет, лиц с тяжелой гиперхолестеринемией и лиц, получающих терапию для вторичной профилактики, рекомендуемые уровни ХС ЛПНП также будут варьироваться.

4.4.4. Первичная профилактика в других возрастных группах

4.4.4.1. Пациенты старшего возраста

Дополнительные рекомендации для взрослых старше 75 лет включены в раздел 4.1. (Вторичная профилактика атеросклеротических ССЗ) и раздел 4.3 (Сахарный диабет у взрослых). Ссылки на исследования, на которые опираются настоящие рекомендации, размещены в онлайн приложениях 18 и 19.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
Пб	B-R	1. У взрослых в возрасте 75 лет и старше с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,7 до 4,8 ммоль/л) может быть целесообразно назначение статинов средней интенсивности (S4.4.4.1-1–S4.4.4.1-8)
Пб	B-R	2. У взрослых в возрасте 75 лет и старше может быть целесообразно прекратить терапию статинами, если ее потенциальные преимущества ограничены вследствие функционального расстройства (физического или когнитивного), полиморбидностью, слабостью или снижением продолжительности жизни (S4.4.4.1-9)
Пб	B-R	3. У взрослых в возрасте от 76 до 80 лет с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,7 до 4,8 ммоль/л) может быть целесообразно измерить индекс ККА, чтобы избежать терапии статинами у лиц с его нулевым значением (S4.4.4.1-10, S4.4.4.1-11)

Краткое содержание

Быстро растущей популяции пожилых людей свойственно нарастание факторов риска и субклинических заболеваний. Ряд данных РКИ (S4.4.4.1-1–S4.4.4.1-4) и метаанализов на их основе (S4.4.4.1-5) свидетельствует в пользу первичной профилактики с помощью статинов у пожилых людей в возрасте до 79 лет, но есть и другие мнения (S4.4.4.1-12). Кроме того, сведения для групп более пожилых людей (≥ 80 лет) по-прежнему редки (S4.4.4.1-6–S4.4.4.1-8). По мере старения взрослые становятся более восприимчивыми к связанным со статинами рискам (S4.4.4.1-13–S4.4.4.1-15), в том числе к возникающим в результате изменения фармакокинетики и фармакодинамики, а также к влиянию на здоровье побочных эффектов, таких как полиморбидность, одновременное назначение нескольких лекарственных средств, слабость, когнитивные расстройства.

У некоторых пациентов совокупный риск, связанный со статинами, может превышать их вероятный положительный эффект. Ограниченная продолжительность жизни может также сократить минимальное время, необходимое для получения вероятных преимуществ статинов, особенно от 4 до 5 лет, связанных с преимуществами статинов в снижении риска инсульта (S4.4.4.1-15). Когда совокупные риски перевешивают возможность получения положительного эффекта у пожилых людей, целесообразно не принимать статины или даже вовсе их не назначать (S4.4.4.1-9, S4.4.4.1-16–S4.4.4.1-18). Совместный процесс принятия решения врачом и пациентом, способствующий индивидуализации самого решения, оправдан при условии регулярных пересмотров с течением времени. Измерение индекса ККА (S4.4.4.1-10, S4.4.4.1-11) позволяет направить терапию статинами на тех пациентов, у кого ожидается больший положительный эффект от лечения: при его значении, равном нулю, у пожилых людей вероятность получения положительного эффекта от терапии статинами не перевешивает риски.

Вспомогательный текст к разделу 4.4.4.1

1. В РКИ, включавшем 5084 мужчины и женщины в возрасте от 70 до 82 лет, не выявлено преимуществ правастатина 40 мг/сут по сравнению с плацебо в подгруппе первичной профилактики (S4.4.4.1-12). В другом РКИ правастатин 40 мг в день не дал положительного эффекта по сравнению с обычным лечением у пожилых людей (S4.4.4.1-19), но возникли существенные опасения как по поводу приверженности к назначению правастатина, так и по поводу снижения терапии статинами у тех, кому было назначено обычное лечение (S4.4.4.1-1, S4.4.4.1-2, S4.4.4.1-4). Недавний метаанализ (S4.4.4.1-3), объединяющий данные исследований JUPITER и HOPE-3 в группе ≥ 70 лет, показал статистически значимое (на 26 %) снижение риска для нефатального ИМ, нефатального инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин. В проспективном когортном исследовании (S4.4.4.1-5), в котором сравнивались принимавшие и не принимавшие статины здоровые пожилые пациенты (70 лет и старше), показано достоверное уменьшение риска смерти, но незначительное снижение количества сердечно-сосудистых событий в группе принимавших статины. Другие недавние метаанализы (S4.4.4.1-6–S4.4.4.1-8) поддерживают первичную профилактику для взрослых ≥ 70 лет. Таким образом, обсуждение клиницистом и пациентом соотношения рисков и пользы остается особенно важным вследствие непоследовательной поддержки и небольшого количества данных для лиц старше 80 лет. Даже небольшое увеличение гериатрических специфических побочных эффектов статинов может компенсировать любое благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему (S4.4.4.1-20). Статины могут быть показаны, если после беседы врач с пациентом придет к мнению, что потенциальная польза перевешивает риски неблагоприятных эффектов, взаимодействия между лекарственными средствами и затраты.

2. В противовес обоснованию применения статинов в первичной профилактике у пожилых людей можно привести убедительные доводы в пользу прекращения терапии ввиду сложности ее ведения из-за возрастных изменений. Обычные риски, связанные со статинами, могут усиливаться с возрастом (например, миалгии) (S4.4.4.1-9), также могут возникать дополнительные специфические риски, связанные с возрастными особенностями (например, полиморбидность, одновременное назначение нескольких лекарственных средств, саркопения, падения, слабость, снижение когнитивных функций) (S4.4.4.1-15), что может снизить эффективность терапии статинами. Совокупные риски увеличиваются с возрастом и могут перевесить значимость потенциальной пользы. Прекращение приема статинов становится альтернативой, которая должна быть рассмотрена как вариант (S4.4.4.1-18). Соответствующие исследования прогрессируют, особенно в области паллиативной помощи. Одно рандомизированное исследование (S4.4.4.1-9) и несколько нерандомизированных исследований (хотя и относительно низкого качества) показывают целесообразность и полезность прекращения приема статинов у пожилых людей при существенном осложнении ведения терапии (S4.4.4.1-16, S4.4.4.1-17). Тем не менее эти исследования также показывают, что решения о прекращении приема статинов не являются интуитивно понятными, так как многие более слабые или более сложные пациенты могут предпочесть остаться на статинах именно потому, что они подвергаются наибольшему сердечно-сосудистому риску (S4.4.4.1-16). Таким образом, решения о терапии статинами должны быть индивидуализированы и приняты на основе совместного обсуждения врачом и пациентом. Кроме того, учитывая предсказуемые колебания динамики состояния здоровья, такие совместные решения должны регулярно пересматриваться.

3. Многочисленные исследования указывают на полезность измерения индекса ККА для выявления отсутствия атеросклеротической патофизиологии у пожилых людей (S4.4.4.1-10, S4.4.4.1-11), кроме того, при снижении затрат отдаленные последствия использования низкодозной компьютерной томографии для скрининга индекса ККА гораздо менее важны для пожилых пациентов. Если индекс ККА равен нулю, пациент может быть отнесен к группе более низкого риска, чтобы избежать терапии статинами (S4.4.4.1-11). Исследование BioImage также показало, что сканирование каротидной бляшки, в отличие от регистрации нулевого индекса ККА, не позволило переквалифицировать испытуемых в группу более низкого риска,

но все же улучшило специфику назначения статинов (S4.4.4.1-11). Ограничение терапии статинами у пациентов с индексом ККА больше нуля в сочетании с мнением клинициста и предпочтениями пациентов может дать ценные сведения, с которыми уже возможно общее принятие решения.

4.4.4.2. Молодые люди (от 20 до 39 лет)

Большая часть случаев атеросклероза возникает в молодом возрасте (S4.4.4.2-1), его прогрессирование клинически проявляется как атеросклеротическое ССЗ в среднем возрасте или в более поздние годы. Таким образом, профилактику атеросклеротических ССЗ оптимально начинать в раннем возрасте. У детей или подростков атеросклероз может начать проявляться гиперхолестеринемией; в этом возрастном диапазоне может быть показано более агрессивное снижение уровня холестерина. Развитие атеросклероза у молодых людей чаще всего носит многофакторный характер и наиболее быстро развивается у лиц с множественными факторами риска (например, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет и ожирение) (S4.4.4.2-2).

Как описано в настоящем руководстве (см. раздел 4.2), семейная гиперхолестеринемия часто остается не обнаруженной. Молодым людям с первичным повышением уровня ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл, имеющим долгосрочные осложнения атеросклеротических ССЗ (S4.4.4.2-3), рекомендуется терапия статинами. У взрослых с гиперхолестеринемией каскадный скрининг часто выявляет других членов семьи с повышенным уровнем ХС ЛПНП (раздел 4.2).

Однако даже умеренная гиперхолестеринемия может ускорить развитие атеросклероза (S4.4.4.2-4). Вторичные причины повышенного уровня холестерина – гипотиреоз (ТТГ), obstructивные заболевания печени (печеночные пробы), заболевания почек и нефроз (анализ креатинина и мочи), а также пищевой и медикаментозный анамнез – должны быть устранены надлежащим образом (S4.4.4.2-5). Повышение уровня ХС ЛПНП, сохраняющееся после исключения вторичных причин, свидетельствует о генетических формах гиперхолестеринемии. Показано, что молодые люди до 55 лет с длительной гиперлипидемией имеют значительно повышенный риск развития ишемической болезни сердца (S4.4.4.2-6). Интенсивное изменение образа жизни может способствовать снижению гиперлипидемии и связанной с ней нагрузки факторов риска атеросклеротических ССЗ.

Меньшую группу, но с более высоким риском, составляют молодые люди с постоянной умеренной гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП 160–189 мг/дл), особенно когда присутствуют факторы, повышающие риск, такие как наследственный анамнез преждевременного развития атеросклеротического ССЗ. Поскольку существует повышенная вероятность наследственной семейной гиперхолестеринемии при содержании ХС ЛПНП в этом диапазоне, клиническая оценка предполагает, что молодые люди в этой группе высокого риска выиграют от длительной терапии статинами (S4.4.4.2-7) (см. раздел 4.2). Действительно, было показано, что люди с более высоким уровнем ХС ЛПНП могут получить столько же или больше пользы от снижения уровня холестерина, как и люди с более низким уровнем ХС ЛПНП, но в группе более высокого риска (S4.4.4.2-8, S4.4.4.2-9).

У молодых людей без фенотипически тяжелой гиперхолестеринемии оценка риска должна начинаться с оценки пожизненного риска (S4.4.4.2-10). Начиная с 21 года для оценки пожизненного риска могут использоваться объединенные групповые уравнения (см. раздел 4.4.2.). Эта информация может служить основой для направленного на улучшение образа жизни обсуждения рисков, включая табакокурение, малоподвижный образ жизни и/или плохое питание, в группах высокого риска (S4.4.4.2-11, S4.4.4.2-12). При выявлении молодых людей с гиперхолестеринемией или множественными факторами риска показано изменение образа жизни. На сегодняшний день длительные РКИ с применением препаратов, снижающих уровень холестерина, в возрастных группах от 20 до 39 лет не проводились. Тем не менее было предложено проведение первично профилактических РКИ у молодых людей с низким и умеренным краткосрочным риском, но с высоким пожизненным риском (S4.4.4.2-13).

Одним из подходов выявления молодых людей, которым может помочь назначение статинов или комбинации препаратов, служит диагностирование выраженного коронарного атеросклероза с оценкой индекса ККА (S4.4.4.2-14). Однако ввиду отсутствия данных РКИ мы не можем дать рекомендации в настоящее время.

4.4.4.3. Дети и подростки

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
Пб	A	1. У детей и подростков с дислипидемией, связанной с ожирением, рекомендуется обращать больше внимания на изменение образа жизни, включающее умеренное ограничение калорийности пищи и регулярную аэробную физическую активность (S4.4.4.3-1–S4.4.4.3-4)
Пб	B-NR	2. Детям и подросткам с дислипидемией рекомендуется консультация по вопросам образа жизни для снижения уровня ХС ЛПНП (S4.4.4.3-1–S4.4.4.3-3, S4.4.4.3-5–S4.4.4.3-12)
Па	B-R	3. Целесообразно начать терапию статинами у детей и подростков 10 лет и старше с постоянным уровнем ХС ЛПНП 190 мг/дл или выше ($\geq 4,9$ ммоль/л) или 160 мг/дл или выше ($4,1$ ммоль/л) с клинической картиной, соответствующей семейной гиперхолестеринемии (см. раздел 4.2), если нет адекватной реакции после 3–6 месяцев изменения образа жизни (S4.4.4.3-13–S4.4.4.3-16)
Па	B-NR	4. У детей и подростков с наследственным анамнезом раннего ССЗ* или значительной гиперхолестеринемии целесообразно измерять профиль липопротеинов натошак или не натошак уже в возрасте 2 лет для выявления семейной гиперхолестеринемии или редких форм гиперхолестеринемии (S4.4.4.3-17–S4.4.4.3-21)
Па	B-NR	5. У детей и подростков, у которых обнаружена умеренная или тяжелая гиперхолестеринемия, целесообразно проводить обратный каскадный скрининг членов семьи, включающий тестирование на холестерин биологических родственников первой, второй и, по возможности, третьей степени, для выявления семейных форм гиперхолестеринемии (S4.4.4.3-22–S4.4.4.3-24)
Па	C-LD	6. У детей и подростков с ожирением или другими метаболическими факторами риска целесообразно измерять липидный профиль натошак для выявления липидных нарушений как компонентов метаболического синдрома (S4.4.4.3-25–S4.4.4.3-27)
Пб	B-NR	7. У детей и подростков, не имеющих сердечно-сосудистых факторов риска или наследственного анамнеза раннего ССЗ, может быть целесообразным измерять липидный профиль натошак или холестерин не-ЛПВП не натошак один раз в возрасте от 9 до 11 лет и повторно в возрасте от 17 до 21 года для выявления умеренных и тяжелых нарушений липидного обмена (S4.4.4.3-19, S4.4.4.3-21, S4.4.4.3-27–S4.4.4.3-29)

* Наследственный анамнез раннего ССЗ обозначается здесь как ИМ, документированная стенокардия или выявленный с помощью ангиографии атеросклероз у родителей, братьев и сестер, бабушек и дедушек, тетей или дядей (<55 лет для мужчин, <65 лет для женщин). Уровень ОХ ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2$ ммоль/л), уровень ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 4,9$ ммоль/л), уровень холестерина не-ЛПВП ≥ 220 мг/дл ($\geq 5,7$ ммоль/л) или известная первичная гиперхолестеринемия.

Краткое содержание

Аномальное содержание липидов относительно часто встречается у детей и подростков, затрагивая примерно одного из пяти пациентов (S4.4.4.3-25). Подтвержденные липидные нарушения встречаются реже, но часто возникают при наличии ожирения, сопровождаются сердечно-сосудистыми факторами риска и способствуют повышению показателей сердечно-сосудистой и метаболической заболеваемости и смертности. Тяжелая гиперхолестеринемия (уровень ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 4,9$ ммоль/л)) поражает ~1 из 250 детей и подростков. Тестирование на липидные нарушения может выявить как тяжелую гиперхолестеринемия, так и мультифакториальную дислипидемию, связанную с образом жизни. Измерение содержания липидов не натошак эффективно для первичной проверки, целесообразен скрининг-тест кон-

центрации холестерина не-ЛПВП. Не существует доказательств преимущества скрининга липидов в детском возрасте для изменения событий ССЗ или связанного с ними долгосрочного вреда, однако значительно аномальные уровни липидов прослеживаются от детского до взрослого возраста. Кроме того, субклинический атеросклероз, диагностированный по утолщению комплекса «интима — медиа» сонных артерий, является аномальным у детей с семейной гиперхолестеринемией. Убедительные доказательства показывают, что изменение образа жизни способствует улучшению баланса липидов в детском возрасте без неблагоприятных последствий для развития; однако эффект изменения образа жизни невелик, и приверженность правильному образу жизни может ослабевать с течением времени. Статины и нестатины снижают содержание ОХ и ХС ЛПНП с минимальными побочными эффектами у детей и подростков с тяжелой гиперхолестеринемией. Имеются незначительные данные о фармакологическом лечении мультифакториальной дислипидемии, связанной с образом жизни.

Вспомогательный текст к разделу 4.4.4.3

1. У детей и подростков с липидными аномалиями и ожирением изменение образа жизни должно сочетаться с обычной терапией детского ожирения и включать умеренное ограничение калорийности пищи и достаточную физическую активность (например, 30–60 минут умеренной или энергичной активности в день). Поощряется использование любых источников для обучения и просвещения по вопросам питания.

2. Мероприятия по изменению образа жизни в детском и подростковом возрасте показывают краткосрочную и долгосрочную результативность для коррекции дислипидемии и субклинического атеросклероза в РКИ (S4.4.4.3-5–S4.4.4.3-8) и обсервационных исследованиях детей и подростков с липидными нарушениями (S4.4.4.3-3, S4.4.4.3-9). Отрицательного влияния на рост и развитие не обнаружено (S4.4.4.3-6). Эффект этих мероприятий на уровень липидов и субклинический атеросклероз невелик; сообщений о частоте развития ССЗ нет. Мероприятия по изменению образа жизни приносят, вероятно, не поддающуюся измерению пользу для здоровья в виде улучшения исходов хронических заболеваний (например, ожирение, сахарный диабет и рак). Эта польза подтверждает рекомендацию лечить детей и подростков с липидными расстройствами с помощью мероприятий по изменению образа жизни, как правило, используя семейный подход и способствуя здоровому питанию, большой физической активности, избеганию табакокурения, поддержанию здорового веса, нормального артериального давления и нормальной гликемии.

3. Статины и нестатины снижают уровень ОХ и ХС ЛПНП у детей и подростков с наследственной гиперхолестеринемией (S4.4.4.3-30), а также компенсируют другие состояния здоровья, которые ставят их в группу повышенного риска развития ССЗ (S4.4.4.3-31, S4.4.4.3-32). Данные этих РКИ демонстрируют низкую частоту краткосрочных и среднесрочных нежелательных явлений (нарушения функции печени, активности креатинкиназы, миопатия) при применении статинов у детей и подростков с наследственной гиперхолестеринемией (S4.4.4.3-30). Ограниченные данные показывают пользу от приема статинов при субклиническом атеросклерозе при наследственной гиперхолестеринемии. Вкупе с повышенным риском развития ССЗ при нелеченой тяжелой гиперхолестеринемии они подтверждают целесообразность применения статинов у детей и подростков в возрасте ≥ 10 лет с наследственной гиперхолестеринемией (S4.4.4.3-33, S4.4.4.3-34) и при отсутствии результативности изменения образа жизни в течение 3–6 месяцев. Назначение статинов может рассматриваться в возрасте 8 лет при наличии в семейном анамнезе существенно повышенного уровня ХС ЛПНП или повышенного уровня Lp(a) при информированном совместном принятии решений и консультаций с пациентом и его семьей. Интенсивность лечения должна быть оправдана тяжестью гиперхолестеринемии, при этом необходимо учитывать предпочтения пациента/семьи. Немногочисленные данные по применению эзетимиба у детей с тяжелой гиперхолестеринемией свидетельствуют о приемлемом снижении уровня ХС ЛПНП без существенных побочных эффектов (S4.4.4.3-13). Несистемные секвестранты желчных кислот могут быть полезны для снижения концентрации ХС ЛПНП, но могут возникать проблемы с их переносимостью (S4.4.4.3-13–S4.4.4.3-16).

4. Тестирование липидов в детском возрасте позволяет выявить тяжелый фенотип гиперхолестеринемии (S4.4.4.3-35). Тяжелая наследственная гиперхолестеринемия может быть выявлена у детей и подростков с уровнем ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 4,9$ ммоль/л). Кроме того, дети и подростки с уровнем ХС ЛПНП ≥ 160 мг/дл ($\geq 4,1$ ммоль/л) и семейным анамнезом раннего атеросклероза или аналогично повышенным уровнем холестерина у одного родителя, вероятно, имеют наследственную гиперхолестеринемию и соответствующие генетические нарушения, связанные с ускоренным атеросклеротическим ССЗ (S4.4.4.3-17–S4.4.4.3-21). Данные по субклиническому атеросклерозу указывают на расхождение между пораженными болезнью и незатронутыми детьми и взрослыми, начинающееся с возраста 10 лет (S4.4.4.3-28), что подтверждает необходимость скрининга в этом возрасте, хотя эта тема все еще считается спорной (S4.4.4.3-36). Скрининг рекомендуется начинать в возрасте двух лет, если в семейном анамнезе имеются признаки раннего ССЗ или значительной первичной гиперхолестеринемии. В случае выявления у ребенка тяжелой гиперхолестеринемии следует проводить расширенный скрининг членов семьи (например, обратный каскадный скрининг), согласно исследованиям за пределами Соединенных Штатов, демонстрирующим эффективность этого подхода (S4.4.4.3-37). Скрининг тяжелой гиперхолестеринемии на основе семейного анамнеза включает расширенную группу членов семьи (например, бабушки и дедушки, тети и дяди) в дополнение к родителям, братьям и сестрам, поскольку у братьев и сестер ССЗ или значительные нарушения обмена холестерина были маловероятны (S4.4.4.3-38).

5. Одним из преимуществ измерения содержания липидов у детей и подростков является выявление генетических нарушений липидного обмена, которые могут присутствовать у других членов семьи. Независимо от возраста, в котором выявляются аномалии, обратный каскадный скрининг в семьях является высокоэффективным для выявления членов семьи с риском развития ССЗ (S4.4.4.3-22–S4.4.4.3-24).

6. Наблюдательные исследования детей и подростков показывают, что ожирение и другие факторы риска, связанные с образом жизни и метаболическим синдромом, включая нарушения липидного профиля (S4.4.4.3-25, S4.4.4.3-26), а также субклинический атеросклероз в молодом возрасте (S4.4.4.3-38, S4.4.4.3-39), встречаются с более высокой частотой, чем у худых и здоровых детей и подростков. Лонгитудинальные когортные данные показывают умеренное прослеживание факторов сердечно-сосудистого риска от детства до зрелого возраста в общей детской популяции (S4.4.4.3-40), что свидетельствует о некоторой персистенции основной патофизиологии и потенциальной пользе выявления липидных нарушений в детском возрасте.

7. Выборочный скрининг нарушений липидного обмена на основе семейного анамнеза (Рекомендация 1) или факторов, связанных с образом жизни (Рекомендация 2), выявляет лишь часть нарушений липидного обмена в детском возрасте (S4.4.4.3-19, S4.4.4.3-21, S4.4.4.3-26) (табл. 9). Таким образом, в соответствии с интегрированными рекомендациями по сердечно-сосудистому здоровью и снижению риска у детей и подростков национальной группы экспертов Института сердца, легких и крови 2011 г. (S4.4.4.3-41) в последних педиатрических рекомендациях рекомендуется универсальный педиатрический скрининг липидов (S4.4.4.3-42), в частности, уделяется особое внимание возрасту от 9 до 11 лет, а затем возрасту от 17 до 21 года, поскольку уровни ОХ и ХС ЛПНП снижаются от 10 до 20 % в период полового созревания. Однако долгосрочные преимущества и недостатки универсального скрининга не были проверены в РКИ. Наблюдательные исследования показывают, что универсальный скрининг может выявить тяжелые нарушения липидного обмена (S4.4.4.3-18, S4.4.4.3-19), а при скудных данных он связан с изменениями в поведении членов семьи. Показатели липидов натощак аналогичны показателям липидов на полный желудок, и анализ содержания холестерина не-ЛПВП натощак является разумным подходом к скринингу населения в детском возрасте. Хотя исследования по этой теме продолжаются, универсальный скрининг может быть целесообразным, учитывая существенные преимущества выявления тяжелой гиперхолестеринемии (см. раздел 4.2 «Тяжелая гиперхолестеринемия»), включая наследственную гиперхолестеринемию и возможные преимущества консультирования по вопросам образа жизни при мультифакториальных дислипидемиях (S4.4.4.3-3, S4.4.4.3-5–S4.4.4.3-9, S4.4.4.3-25, S4.4.4.3-26, S4.4.4.3-38–S4.4.4.3-40).

Таблица 9

Нормальные и аномальные показатели липидов в детском возрасте *†

	Приемлемое значение	Граничное значение	Аномальное значение
ОХ	<170 мг/дл (<4,3 ммоль/л)	170–199 мг/дл (4,3–5,1 ммоль/л)	≥200 мг/дл (≥5,1 ммоль/л)
Триглицериды (0–9 лет)	<75 мг/дл (<0,8 ммоль/л)	75–99 мг/дл (0,8–1,1 ммоль/л)	≥100 мг/дл (≥1,1 ммоль/л)
Триглицериды (10–19 лет)	<90 мг/дл (<1,0 ммоль/л)	90–129 мг/дл (1,0–1,5 ммоль/л)	≥130 мг/дл (≥1,4 ммоль/л)
ХС ЛПВП	>45 мг/дл (>1,2 ммоль/л)	40–45 мг/дл (1,0–1,2 ммоль/л)	<40 мг/дл (<1,0 ммоль/л)
ХС ЛПНП	<110 мг/дл (<2,8 ммоль/л)	110–129 мг/дл (2,8–3,3 ммоль/л)	≥130 мг/дл (≥3,4 ммоль/л)
Холестерин не-ЛПВП	<120 мг/дл (<3,1 ммоль/л)	120–144 мг/дл (3,1–3,7 ммоль/л)	≥145 мг/дл (≥3,7 ммоль/л)

* Значения для уровня липидов плазмы и липопротеинов получены от экспертной группы NCEP по уровням холестерина у детей. Значения уровня холестерина не-ЛПВП из исследования сердца BOGALUSA эквивалентны отрезным точкам для ХС ЛПНП экспертов-педиатров NCEP.

† Отрезные точки высокого и пограничного уровня представляют собой приблизительно 95-й и 75-й проценты соответственно, низкие отрезные точки для ХС ЛПВП – приблизительно 10-й процентиль.

4.5. Другие группы риска

4.5.1. Этническая принадлежность

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
IIa	B-NR	1. Для принятия клинических решений по взрослым разных рас/национальностей врачам целесообразно рассмотреть расовые/этнические особенности, которые могут влиять на риск развития ССЗ (S4.5.1-1), чтобы скорректировать выбор статина или интенсивность лечения (S4.5.1-1–S4.5.1-4)

Резюме

Расовые/этнические факторы могут влиять на оценку риска развития ССЗ (S4.5.1–S4.5.1-4), интенсивность лечения (S4.5.1-1–S4.5.1-4) или даже на прием антилипидных препаратов (S4.5.1-5, S4.5.1-6). В качестве важных примеров можно привести повышенный риск развития ССЗ у южноазиатов, повышенную чувствительность к статинам у восточных азиатов и повышенную распространенность артериальной гипертензии у афроамериканцев. Отсутствие специфичности термина «латиноамериканец» является важным аспектом в управлении риском развития ССЗ у латиноамериканцев в Соединенных Штатах. Расовая/этническая принадлежность и страна происхождения наряду с социально-экономическим статусом и уровнем культуры должны обсуждаться и могут объяснить факторы риска развития ССЗ более точно, нежели общий термин «латиноамериканец» (S4.5.1-6–S4.5.1-11). Кроме того, высокие показатели факторов риска развития атеросклеротических ССЗ по сравнению с латиноамериканцами наблюдаются у коренных американцев/уроженцев Аляски. Во многих отношениях увеличение метаболических факторов риска и склонность к сахарному диабету напоминают профили риска у латиноамериканцев (S4.5.1-12). В табл. 10 приведены эти и другие расовые/этнические аспекты, которые могут быть полезны в клиническом лечении.

Таблица 10

Расовые/этнические проблемы в оценке риска, принятии решений о рисках и лечении риска развития ССЗ

	Американцы азиатского происхождения* (S4.5.1-4, S4.5.1-13)	Оценка риска развития ССЗ			Комментарии
		Афроамериканцы† (S4.5.1-7—S4.5.1-11)	Латиноамериканцы† (S4.5.1-7—S4.5.1-11)	Афроамериканцы (S4.5.1-14)	
Проблемы атеросклеротических ССЗ, связанные с расовой/этнической принадлежностью	Риск развития атеросклеротических ССЗ у лиц южноазиатского и восточноазиатского происхождения варьируется в зависимости от страны происхождения; лица из Южной Азии (см. ниже) имеют повышенный риск развития атеросклеротических ССЗ	Расовая/этническая принадлежность и страна происхождения, а также социально-экономический статус и культурный уровень могут более точно объяснить факторы риска (например, риск развития ССЗ выше среди пуэрториканцев, чем среди мексиканцев)	Оценка риска у афроамериканцев показывает повышенный риск развития атеросклеротических ССЗ (по сравнению с белыми женщинами)	Существует неоднородность риска в зависимости от расовой/этнической группы и внутри расовой/этнической группы. Коренные американцы/население Аляски имеют высокие показатели факторов риска развития ССЗ по сравнению с нелатиноамериканцами (S4.5.1-12)	
Дислипидемии, обусловленные расовой/этнической принадлежностью (S4.5.1-15, S4.5.1-16)	Американцы азиатского происхождения имеют более низкий уровень ХС ЛПВП, чем белые. У индийцев, филиппинцев, японцев и вьетнамцев чаще наблюдается высокое содержание ХС ЛПНП, чем у белых. Большая распространенность высокого уровня триглицеридов наблюдалась во всех азиатских американских подгруппах	У латиноамериканцев более распространен низкий уровень ХС ЛПВП по сравнению с латиноамериканцами-мужчинами	У афроамериканцев более высокий уровень ХС ЛПВП и более низкий уровень триглицеридов, чем у белых нелатиноамериканского происхождения или афроамериканцев мексиканского происхождения	Все этнические группы, по-видимому, подвержены большому риску дислипидемии, но важно определить, кто более склонен к сидячему образу жизни и неправильному питанию	
Нарушения метаболизма, обусловленные расой/этнической принадлежностью (S4.5.1-3, S4.5.1-17, S4.5.1-18)	Метаболический синдром чаще наблюдается у лиц с меньшей окружностью талии, чем у белых. Сахарный диабет 2 типа развивается при пониженной мышечной массе тела и в более раннем возрасте (S4.5.1-19—S4.5.1-21). Большая часть риска у южноазиатов объясняется известными факторами риска, особенно связанными с невосприимчивостью к инсулину (S4.5.1-13)	Сахарный диабет 2 типа при сравнении непропорционально присутствует и у белых, и у афроамериканцев. У американцев мексиканского происхождения чаще наблюдается преобладание метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа по сравнению с белыми и пуэрториканцами	Чаше наблюдается сахарный диабет 2 типа и гипертония	Наблюдается повышенное распространение сахарного диабета 2 типа. Особенности метаболического синдрома варьируются в зависимости от расовой/этнической принадлежности. Для определения абдоминального ожирения, когда это возможно, следует использовать значения окружности талии, а не веса	

Принятие решений о риске развития ССЗ				
Объединенные групповые уравнивания (S4.5.1-22—S4.5.1-25)	Отдельные объединенные уравнивания неприменимы; используйте объединенные групповые уравнивания для белых. Объединенные групповые уравнивания могут недооценивать риск развития атеросклеротических ССЗ у жителей Южной Азии. Объединенные групповые уравнивания могут переоценивать риск у жителей Восточной Азии (S4.5.1-26)	Отдельные объединенные групповые уравнивания неприменимы; используйте объединенные групповые уравнивания для белых испанского происхождения. Если также присутствует выборка по афроамериканцам, используйте объединенные групповые уравнивания для афроамериканцев	Используйте объединенные групповые уравнивания для афроамериканцев (S4.5.1-10)	В конкретной стране расовая/этническая принадлежность наряду с социально-экономическим статусом может влиять на оценку риска по объединенным групповым уравниваниям
Индекс ККА (S4.5.1-27—S4.5.1-30)	С точки зрения выраженности кальциноза коронарных артерий показатели южноазиатских мужчин были похожи на показатели белых мужчин испанского происхождения, но у южноазиатов более высокий индекс ККА по сравнению с афроамериканцами, латиноамериканцами и американцами китайского происхождения. Южноазиатские женщины имели аналогичную величину индекса ККА по сравнению с белыми женщинами и женщинами других рас и этнических групп, хотя в пожилом возрасте выраженность кальциноза коронарных артерий выше (S4.5.1-31)	Кальциноз коронарных артерий одинаково прогнозируется у белых испанского происхождения/латиноамериканцев	В исследовании MESA индекс ККА был самым высоким у белых мужчин и белых мужчин испанского происхождения, причем у афроамериканцев распространенность и тяжесть кальциноза коронарных артерий были значительно ниже	Различия факторов риска между этническими группами в исследовании MESA не полностью объясняли изменения индекса ККА. Однако помимо традиционных факторов риска развития атеросклеротических ССЗ выраженность кальциноза коронарных артерий предсказывает такие события во всех этнических группах (S4.5.1-32)
Лечение риска развития ССЗ				
Консультирование по вопросам образа жизни (использование принципов средиземноморской диеты и диеты DASH)	Используйте консультирование по образу жизни, чтобы рекомендовать полезную диету в соответствии с расовыми/этническими предпочтениями, избежать увеличения веса и решить проблемы артериального давления и липидов	Используйте консультирование по образу жизни, чтобы рекомендовать полезную диету в соответствии с расовыми/этническими предпочтениями, избежать увеличения веса и решить проблемы артериального давления и липидов	Используйте консультирование по образу жизни, чтобы рекомендовать полезную диету для сердца с расовыми/этническими предпочтениями, избежать увеличения веса и решить проблемы артериального давления и липидов	Азиатские и латиноамериканские группы должны быть рассмотрены по отдельности из-за региональных различий в предпочтениях образа жизни. Задача состоит в том, чтобы избежать повышенного содержания натрия, сахара и калорий по мере повышения культурного уровня групп

Интенсивность терапии статинами и ответ на снижение уровня ХС ЛПНП	Пациенты японского происхождения могут быть чувствительны к дозировке статинов. В открытом рандомизированном исследовании первичной профилактики у участников японского происхождения снизились случаи возникновения ССЗ с помощью низкоинтенсивных доз правастатина по сравнению с плацебо (S4.5.1-33). В исследовании вторичной профилактики участники японского происхождения с заболеванием коронарных артерий получили положительный лечебный эффект от приема питавастатина средней интенсивности (S4.5.1-34)	Восприимчивость к дозировке статинов не наблюдается по сравнению с белыми испытуемыми неазиатского или афроамериканцами	Восприимчивость к дозировке статинов не наблюдается по сравнению с белыми испытуемыми неазиатского происхождения	Использование статинов более низкой интенсивности у пациентов японского происхождения может дать такие же результаты, как статинов более высокой интенсивности у пациентов неазиатского происхождения
Безопасность	Более высокие уровни розувастатина в плазме крови наблюдаются у японцев, китайцев, малайцев и азиатских индийцев по сравнению с белыми (S4.5.1-35–S4.5.1-37). Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов рекомендует более низкую начальную дозу (5 мг розувастатина у азиатов против 10 мг у белых). По мере увеличения дозы настоятельно рекомендуется соблюдать осторожность	Нет никаких конкретных проблем с безопасностью приема статинов, связанных с латиноамериканской этнической принадлежностью (S4.5.1-38)	У афроамериканцев исходные значения креатининазы в сыворотке крови выше, чем у белых (S4.5.1-39). Для оценки изменений содержания сывороточной креатининазы имеются данные по 95%-м процентилям нормального уровня фермента в зависимости от расовой/этнической или гендерной принадлежности	Исследователям следует учитывать азиатскую расу при назначении дозы розувастатина (см. вкладыш с аннотацией в упаковке). Взрослым восточноазиатского происхождения следует давать другие статины вместо симваастатина (S4.5.1-5)

*Термин «азиаты» характеризует разнообразную часть населения мира. Выходцы из Бангладеша, Индии, Непала, Пакистана и Шри-Ланки составляют большую часть южноазиатской группы (S4.5.1-26). Лица из Японии, Кореи и Китая составляют большую часть восточноазиатской группы.

†Термин «латиноамериканцы» в США характеризует разнообразную группу населения. Она включает в себя белые, черные и коренные американские расы. Их происхождение берет начало из Европы, в том числе среди них есть люди из Карибского бассейна, Мексики, Центральной и Южной Америки.

MESA-многоэтническое исследование атеросклероза.

4.5.2. Гипертриглицеридемия

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	B-NR	1. У взрослых в возрасте 20 лет и старше с умеренной гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов натощак или на полный желудок от 175 до 499 мг/дл [2,0 до 5,6 ммоль/л]), исследователям следует рассматривать и корректировать факторы образа жизни (ожирение и метаболический синдром), вторичные факторы (сахарный диабет, хроническая болезнь печени или почек и/или нефротический синдром, гипотиреоз), а также не прописывать препараты, повышающие уровень триглицеридов (S4.5.2-1)
IIa	B-R	2. У взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с умеренной или тяжелой формой гипертриглицеридемии и риском развития атеросклеротических ССЗ 7,5 % и выше будет разумно заново оценить риск развития атеросклеротических ССЗ после рассмотрения образа жизни и вторичных факторов и рассматривать стабильно повышенный уровень триглицеридов в качестве фактора, благоприятствующего началу или интенсификации терапии статинами (см. раздел 4.4.2) (S4.5.2-2–S4.5.2-6)
IIa	B-R	3. У взрослых от 40 до 75 лет с тяжелой гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов натощак 500 мг/дл [5,6 ммоль/л]) и риском развития атеросклеротических ССЗ 7,5 % или более целесообразно устранить обратимые причины высокого содержания триглицеридов и начать лечение статинами (S4.5.2-3–S4.5.2-5, S4.5.2-7, S4.5.2-8)
IIa	B-NR	4. У взрослых с тяжелой гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов натощак 500 мг/дл [5,7 ммоль/л]) и более, особенно, если уровень триглицеридов натощак 1,000 мг/дл (11,3 ммоль/л), разумно рассмотреть и устранить ее причины, а если содержание триглицеридов стабильно высокое или растет, то для дальнейшего его снижения необходимо назначить диету с низким содержанием жиров, избегать потребления рафинированных углеводов и алкоголя

Резюме

Различают две категории гипертриглицеридемии – умеренная (уровень триглицеридов натощак или на полный желудок 175–499 мг/дл [2,0–5,6 ммоль/л]) и тяжелая (уровень триглицеридов натощак ≥ 500 мг/дл [$\geq 5,6$ ммоль/л]). В первом случае избыточные триглицериды перерабатываются в ЛПОНП, в последнем большинство пациентов имеют повышенный уровень ЛПОНП и хиломикрон. Считается, что ЛПОНП атерогенны наряду с ЛПНП. Существует множество причин повышения содержания ЛПОНП, снижение которого сводит к минимуму риск развития атеросклеротических ССЗ. При тяжелой гипертриглицеридемии увеличение уровня ЛПОНП повышает риск развития атеросклеротических ССЗ, а рост концентрации хиломикрон опасен развитием острого панкреатита. Избыток обоих липопротеинов корректируется терапевтически.

Вспомогательный текст к разделу 4.5.2

1. Пациентам с умеренной гипертриглицеридемией целесообразно (по возможности) снизить как содержание атерогенных ЛПОНП, так и связанные с ними факторы риска нефармакологическими средствами. Лучше всего этого можно достичь путем выявления и лечения основных причин повышенной концентрации триглицеридов (например, изменения образа жизни, устранения вторичных расстройств и исключения препаратов, повышающих уровень триглицеридов) (S4.5.2-1). К препаратам, повышающим уровень триглицеридов, относятся пероральные эстрогены, тамоксифен, ралоксифен, ретиноиды, иммунодепрессанты (циклоsporин, сиролимус, такролимус), бета-блокаторы, интерферон, атипичные антипсихотические препараты, ингибиторы протеазы, тиазидные диуретики, глюкокортикоиды, росиглитазон, секвестранты желчных кислот, L-аспарагиназа и циклофосфамид.

2. Большинство пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией имеют множественные факторы риска развития атеросклеротических ССЗ и находятся в зоне повышенной опасности развития атеросклеротической болезни (S4.5.2-3–S4.5.2-5, S4.5.2-9). Эти риски обусловлены атерогенными ЛПОНП, а также такими факторами, как ожирение, метаболический синдром и гипергликемия. Хотя хиломикронемия сама по себе может не быть атерогенной, у большинства пациентов она ассоциируется с другими атерогенными факторами (S4.5.2-10–S4.5.2-13). По этой причине целесообразно назначить терапию статинами. Обратите внимание, что одни только статины не могут предотвратить повышение уровня триглицеридов на фоне вторичных причин (см. Рекомендацию 1), вызывающих острый гипертриглицеридемический панкреатит. Кроме того, у беременных с выраженной гипертриглицеридемией статины не входят в схему лечения, поскольку в настоящее время они не рекомендуются при беременности (см. раздел 5. «Безопасность статинов и побочные эффекты, связанные со статинами»).

3. Эпидемиологические исследования показывают, что у пациентов с умеренной гипертриглицеридемией обычно повышен риск развития атеросклеротических ССЗ (S4.5.2-2–S4.5.2-4). На когортах первично рекрутированных по признаку гипертриглицеридемии выполнено несколько исследований с применением препаратов, снижающих уровень триглицеридов. Терапия статинами снижает уровень ЛПОНП аналогично фибратам (S4.5.2-5), а испытания статинов включают пациентов с гипертриглицеридемией. На самом деле, имеется предпосылка для указания на то, что избыток ЛПОНП увеличивает риск развития атеросклеротических ССЗ, а терапия статинами приносит пользу (S4.5.2-6). Следовательно, если у взрослого пациента с умеренной гипертриглицеридемией плохо контролируются основные факторы риска развития атеросклеротических ССЗ и 10-летний риск атеросклеротических ССЗ превышает 7,5 % по шкале объединенных групповых уравнений, разумно приступить к терапии статинами либо ее интенсификации (см. раздел 4.4.2. «Первичная профилактика у взрослых в возрасте от 40 до 75 лет»).

4. У большинства пациентов с содержанием триглицеридов ≥ 500 мг/дл ($\geq 5,6$ ммоль/л) наблюдается повышение уровня ЛПОНП и хиломикронов. Содержание хиломикронов возрастает при уровне триглицеридов, превышающем 500 мг/дл (5,6 ммоль/л), при этом хиломикронемия может вызвать острый панкреатит. Чем больше концентрация триглицеридов, тем выше риск (S4.5.2-7). Пациенты с содержанием триглицеридов в диапазоне от 500 до 999 мг/дл (от 5,6 до 11,2 ммоль/л) подвержены риску нераспознанного значительного увеличения уровня триглицеридов, что приводит к панкреатиту. Большинство случаев тяжелой гипертриглицеридемии имеют генетическую составляющую, но могут вмешаться и вторичные факторы (S4.5.2-9, S4.5.2-14). Для предотвращения острого панкреатита необходимо снижать уровень триглицеридов всякий раз, когда он превышает 500 мг/дл (5,6 ммоль/л). Это снижение может быть достигнуто путем выявления и устранения основных факторов, как описано в Рекомендации 1, с использованием диеты с крайне низким содержанием жира (S4.5.2-9) и добавлением фибратов или омега-3-содержащих жирных кислот для пациентов с постоянной тяжелой гипертриглицеридемией (S4.5.2-15). Это самые надежные фармакологические методы лечения, позволяющие снизить уровень триглицеридов до более безопасного. Если пациенту, получающему статины, необходим фибрат, безопаснее использовать фенофибрат, чем гемфиброзил, по причине наиболее низкого риска тяжелой миопатии (S4.5.2-16). Тяжелую или опасную для жизни форму гипертриглицеридемии во время беременности лучше всего лечить, консультируясь с липидологом (S4.5.2-17).

4.5.3. Проблемы, непосредственно касающиеся женщин

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	B-NR	1. Исследователям следует учитывать характерные для женщин факторы, такие как преждевременная менопауза (возраст <40 лет) и связанные с беременностью расстройства в анамнезе (гипертония, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, младенцы малого гестационного возраста, преждевременные роды), при обсуждении вмешательства в образ жизни и потенциальной пользы терапии статинами (S4.5.3-1–S4.5.3-6)

I	C-LD	2. Женщинам детородного возраста, получающим лечение статинами и ведущим половую жизнь, следует рекомендовать использовать надежную форму контрацепции (S4.5.3-7–S4.5.3-12)
I	C-LD	3. Женщины детородного возраста с гиперхолестеринемией, планирующие забеременеть, должны прекратить прием статинов за 1–2 месяца до наступления беременности или, если они забеременели во время приема статинов, прекратить прием статинов сразу же после обнаружения беременности (S4.5.3-7–S4.5.3-12)

Резюме

Хотя атеросклероз обычно возникает у женщин позже, чем у мужчин, ССЗ у них также является основной причиной смерти. Статины значимо уменьшают количество событий атеросклеротических ССЗ как у женщин, так и у мужчин с атеросклеротическими ССЗ. Мета-анализ 2015 г., проведенный CTT Collaboration, не выявил гетерогенности по полу в отношении риска развития крупных сосудистых событий при терапии статинами у участников с сосудистыми заболеваниями в анамнезе (S4.5.3-13). Истории некоторых связанных с беременностью состояний и преждевременной менопаузы (возраст <40 лет) были связаны с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ. Однако современная передовая практика подчеркивает, что статины не следует принимать во время беременности. Таким образом, женщины детородного возраста, которые находятся на статинотерапии и ведут половую жизнь, должны использовать надежную форму контрацепции, чтобы избежать беременности. При планировании беременности рекомендуется прекратить терапию статинами за 1–2 месяца до наступления беременности. При незапланированной беременности прием статинов следует прекратить немедленно после обнаружения беременности. Содержание как холестерина, так и триглицеридов повышается при беременности, и женщинам с генетически обусловленными дислипидемиями необходимо рассмотреть возможность консультации с врачом-липидологом перед началом беременности.

Вспомогательный текст к разделу 4.5.3

1. Было показано, что несколько состояний, характерных для женщин (например, гипертонические расстройства во время беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, рождение недоношенного ребенка или ребенка с низкой массой тела при рождении [S4.5.3-2–S4.5.3-4], преждевременная менопауза [возраст <40 лет] [S4.5.3-5, S4.5.3-6, S4.5.3-14]) повышают риск развития атеросклеротических ССЗ. Настоящее руководство включает преэклампсию и преждевременную менопаузу (возраст <40 лет) в число факторов риска, требующих начала терапии статинами, поскольку они, по-видимому, повышают риск развития атеросклеротических ССЗ в той же степени, что и другие факторы риска. С другой стороны, механизм или причина преждевременных родов часто неизвестны, поэтому трудно регулярно включать это состояние в качестве фактора, повышающего риск терапии статинами. Кроме того, если гестационный сахарный диабет предрасполагает женщину к метаболическому синдрому или сахарному диабету, они определяются как факторы, повышающие риск, или основные факторы риска развития атеросклеротических ССЗ. После беременности и на протяжении всей жизни каждой женщины необходимо получить подробный анамнез ее беременности, а также выявить факторы риска и факторы, повышающие риск. Вмешательства должны включать в себя консультирование по активному образу жизни для снижения риска развития атеросклеротических ССЗ и (при необходимости) терапию статинами, если оценка риска развития атеросклеротических ССЗ указывает на то, что потенциальная польза от терапии статинами больше потенциальной вероятности побочных эффектов. Решения должны приниматься в контексте обсуждения рисков и должны учитывать осознанные предпочтения пациента.

2. В настоящее время все статины противопоказаны беременным женщинам главным образом в результате серии случаев воздействия статинов в первом триместре, как отмечается в отчете FDA 2004 года, в котором зарегистрировано 20 случаев пороков развития, включая 5 тяжелых дефектов центральной нервной системы и 5 односторонних пороков конечностей

(S4.5.3-7). Во всех случаях неблагоприятных исходов родов используемый статин был липофильным. У 14 детей, подвергшихся воздействию правастатина (гидрофильного), порок развития не был выявлен. Начиная с этой серии случаев когортные исследования воздействия статинов во время беременности не показали увеличения тератогенного риска (S4.5.3-8–S4.5.3-10), и фактически безопасность правастатина не изучалась для профилактики преэклампсии у беременных группы высокого риска (S4.5.3-15). В метаанализе 6 исследований беременных женщин, принимавших статины, не было отмечено повышенного риска врожденных дефектов по сравнению с контрольными группами. Однако у женщин, получавших статины, был повышен риск выкидыша по сравнению с контрольной группой (S4.5.3-11). Кроме того, в недавнем ретроспективном когортном исследовании, в котором в качестве независимой переменной использовался анализ времени до события, было увеличено скорректированное отношение риска спонтанной потери беременности в группе, подвергшейся воздействию статинов (S4.5.3-12). Увеличение числа выкидышей может быть связано с искажающими результаты факторами, такими как пожилой возраст, факторы риска развития ССЗ и другие лекарства.

3. Разумным подходом является прекращение приема статинов за 1–2 месяца до наступления беременности. При незапланированной беременности терапию статинами следует немедленно прекратить и не возобновлять ее до завершения беременности и кормления грудью. Во время беременности повышается уровень холестерина, причем процент повышения холестерина у обычных женщин и у женщин, больных гетерозиготной формой наследственной гиперхолестеринемии, совпадает. Женщины, больные наследственной гиперхолестеринемией, по-видимому, не имеют более высокого риска преждевременных родов или рождения детей с низким весом или врожденными пороками развития, чем женщины, не страдающие наследственной гиперхолестеринемией, но нельзя исключить скрытое влияние субъективных факторов (S4.5.3-16). Женщинам, страдающим гомозиготной формой наследственной гиперхолестеринемии, наблюдение за которыми выходит за рамки настоящего руководства, необходима консультация опытного специалиста по липидам. Кроме того, уровень триглицеридов постепенно повышается с каждым триместром беременности, и у женщин с содержанием триглицеридов ≥ 500 мг/дл (5,6 ммоль/л) в начале беременности может развиться тяжелая гипертриглицеридемия в течение третьего триместра беременности, что может привести к панкреатиту (S4.5.3-17). Консультирование пациентов по образу жизни (включая диету и физическую активность), оптимальное лечение таких заболеваний, как сахарный диабет и гипотиреоз, а также выбор лекарств, которые с меньшей вероятностью повышают уровень триглицеридов, может снизить их содержание до начала беременности. Лечение тяжелой гипертриглицеридемии во время беременности также выходит за рамки настоящего руководства и требует консультации опытного специалиста по липидам.

4.5.4. Взрослые с ХБП

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
IIa	B-R	1. У взрослых в возрасте от 40 до 75 лет с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,7 до 4,8 ммоль/л), у которых 10-летний риск развития атеросклеротических ССЗ составляет 7,5 % или выше, ХБП, не леченная диализом или трансплантацией почки, является фактором, повышающим риск, и назначение статинов средней интенсивности или статинов средней интенсивности в сочетании с эзетимибом может быть полезным (S4.5.4-1, S4.5.4-2)
IIb	C-LD	2. У взрослых с прогрессирующим заболеванием почек, требующим лечения диализом, которые в настоящее время находятся на ЛПНП-понижающей терапии статинами, может быть разумным продолжать прием статина (S4.5.4-2)
III: без преимуществ	B-R	3. Взрослым с прогрессирующей болезнью почек, которым требуется лечение диализом, не рекомендуется назначать статины (S4.5.4-3, S4.5.4-4)

Резюме

ХБП является фактором, повышающим риск развития атеросклеротических ССЗ. Когда речь идет о пациентах со средним риском заболевания, то наличие ХБП способствует началу терапии статинами. Для взрослых с прогрессирующим заболеванием почек, нуждающихся в лечении диализом, которые в настоящее время находятся на фармакологической терапии с понижением уровня ЛПНП статином, может быть целесообразным продолжение приема статина (S4.5.4-2). Взрослым с ХБП, требующей диализного лечения, не рекомендуется назначать статины на основании двух крупномасштабных РКИ (S4.5.4-3, S4.5.4-4).

Вспомогательный текст к разделу 4.5.4

1. Как снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин/1,73 м² не при диализе), так и наличие альбуминурии (соотношение содержания альбумина и креатинина ≥ 30 мкг/мг) связаны с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ, поэтому у пациентов со средним риском ХБП считается фактором, повышающим риск заболевания. Согласно некоторым исследованиям (S4.5.4-5), риск сердечно-сосудистых заболеваний у лиц со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации может быть таким же высоким, как и у пациентов с сахарным диабетом и отсутствием ХБП, дополнительное наличие альбуминурии увеличивает его еще больше. Риск возрастает с повышением степени нарушения расчетной скорости клубочковой фильтрации, причем наблюдаемый порог риска начинается с 75 мл/мин/1,73 м², тогда как риск, связанный с альбуминурией, является линейным (S4.5.4-6). Пробы показывают абсолютную пользу от применения статина, и это преимущество стабильно на всех этапах повышения расчетной скорости клубочковой фильтрации. Однако уменьшение относительного риска при снижении содержания ХС ЛПНП может быть менее выраженным при более тяжелой форме ХБП. Альбуминурия также связана с риском ХБП. Однако одно исследование, проведенное в целях первичной профилактики у пациентов с альбуминурией и нормальной расчетной скоростью клубочковой фильтрации, имело слишком мало событий, чтобы послужить основой для обоснованных рекомендаций (S4.5.4-7).

2. В соответствии с настоящим Руководством для пациентов с ХБП, которые в настоящее время принимают статин, может быть целесообразным продолжение его приема. В подтверждение этого, в исследовании SHARP (исследование защиты сердца и почек) (симвастатин плюс эзетимиб против плацебо) $>30\%$ пациентов были переведены на диализ (S4.5.4-2), и после взвешивания данных при анализе снижения в подгруппах уровня ХС ЛПНП установлено, что относительное влияние на основные атеросклеротические осложнения было одинаковым у пациентов на диализе и у тех, кто не находился на диализе.

3. Хотя пациенты, находящиеся на диализе, имеют самый высокий абсолютный риск развития осложнений (и, следовательно, потенциал для более высокого риска), доля у них летальных исходов, предположительно связанных с атеросклеротическими осложнениями, меньше (S4.5.4-3, S4.5.4-4). Отсутствие преимуществ при РКИ с введением статинов для пациентов, находящихся на диализе, ставит вопрос о конкурирующих рисках. К сожалению, нет достаточных данных, чтобы оценить различия потенциальной пользы терапии статинами у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе и на гемодиализе.

4.5.5. Взрослые с хроническими воспалительными заболеваниями и ВИЧ

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
IIa	B-NR	1. 10-летний риск развития атеросклеротических ССЗ $\geq 7,5\%$ или выше, хронические воспалительные заболевания и ВИЧ у взрослых от 40 до 75 лет с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл ($1,7$ до $4,8$ ммоль/л) являются факторами, повышающими риск, и при обсуждении риска отдается предпочтение статинотерапии умеренной или высокой интенсивности (S4.5.5-1–S4.5.5-12)

IIa	B-NR	2. У пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями или ВИЧ липидный профиль натошак и оценка факторов риска ССЗ могут быть полезны а) в качестве руководства к преимуществам терапии статинами и б) для мониторинга или корректировки гиполипидемической лекарственной терапии до и через 4–12 недель после начала противовоспалительной или антиретровирусной терапии (S4.5.5-12–S4.5.5-20)
IIa	B-NR	3. Взрослым с ревматоидным артритом, проходящим оценку риска развития атеросклеротических ССЗ с измерением липидного профиля, может быть целесообразно повторно определить содержание липидов и оценить другие основные факторы риска развития атеросклеротических ССЗ через 2–4 месяца после того, как воспалительное заболевание пациента было взято под контроль (S4.5.5-21–S4.5.5-23)

Резюме

Хронические воспалительные заболевания и ВИЧ являются факторами, повышающими риск. Врачи должны в первую очередь сосредоточиться на оказании помощи пациентам с этими диагнозами, чтобы оптимизировать их привычки и образ жизни. Через 3–6 месяцев после улучшения образа жизни, включая прекращение табакокурения, оценка 10-летнего риска развития атеросклеротического ССЗ у пациента должна быть пересмотрена. Если оценка риска ССЗ у пациента составляет $\geq 5\%$ в течение 10 лет, то целесообразно начать статиновую терапию средней интенсивности. Если пациент или врач по-прежнему не уверены в необходимости статиновой терапии или если у пациента в прошлом были побочные эффекты от приема статинов, то для улучшения оценки риска можно использовать измерение индекса ККА. Отсутствие кальциноза коронарных артерий у некурящего мужчины ≥ 40 лет или некурящей женщины ≥ 45 лет указывает на то, что пациент, вероятно, имеет очень низкий риск развития ССЗ в течение последующего десятилетия. Такие пациенты могут затем сосредоточиться на изменении привычек образа жизни и отложить решение о применении статинов примерно на 5 лет. При индексе же ККА ≥ 75 -го перцентиля для возраста и пола пациента или ≥ 100 единиц Агатстона необходимо начинать статиновую терапию и существенно изменить образ жизни.

Вспомогательный текст к разделу 4.5.5

1. Воспаление способствует развитию атеросклероза и является ключевой особенностью многих хронических ревматологических воспалительных заболеваний суставов, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и псориаз (S4.5.5-1). Воспаление опосредует прогрессирование атеросклероза, а также эрозию и разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки (S4.5.5-2). Среди лиц с артритом риск развития инфаркта миокарда оценивался примерно так же, как и у взрослого человека с сахарным диабетом или у человека на 10 лет старше и без ревматоидного артрита (S4.5.5-3). Большой метаанализ показал, что у лиц с ревматоидным артритом примерно на 50 % повышен риск смерти от ССЗ (S4.5.5-4). Больные системной красной волчанкой и распространенным псориазом также имеют повышенный риск ССЗ (S4.5.5-5–S4.5.5-7). ВИЧ связан с повышенным риском развития ССЗ, даже если вирусемия контролировалась антиретровирусной терапией (S4.5.5-8). Длительное применение антиретровирусной терапии связано с увеличением риска развития инфаркта миокарда, и вероятность инфаркта возрастает у пациентов с ВИЧ (S4.5.5-9). Традиционные факторы риска развития ССЗ, длительное применение антиретровирусной терапии, пролонгированная активация иммунной системы и воспаление опосредуют прогрессирование и развитие атеросклероза (S4.5.5-9, S4.5.5-10). Носители ВИЧ часто инфицированы и вирусом гепатита С, что дополнительно увеличивает риск развития ССЗ (S4.5.5-11, S4.5.5-12).

2. Точность оценки риска ССЗ не была достаточно подтверждена для взрослых с хроническими воспалительными заболеваниями или ВИЧ. Оценка традиционных факторов риска

часто приводила к недооценке фактического риска и возможности невыполнения лекарственной терапии (S4.5.5-13, S4.5.5-14). Традиционные факторы риска должны оцениваться на ранних стадиях заболевания, а затем анализироваться вновь. Курильщики среди ВИЧ-инфицированных взрослых, как правило, в 2–3 раза больше, чем среди населения в целом (S4.5.5-15, S4.5.5-16). Многочисленные исследования продемонстрировали недооценку риска ССЗ у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями или ВИЧ (S4.5.5-15, S4.5.5-16). Антиретровирусная терапия может отрицательно влиять на уровень липидов, гликемический контроль и функцию эндотелия (S4.5.5-17–S4.5.5-19) и быть связанной с неблагоприятными изменениями в строении тела (липодистрофия), однако использование новых препаратов может уменьшить метаболические нарушения антиретровирусной терапии. Аналогичным образом применение преднизолона при хронических воспалительных заболеваниях может ухудшить гликемический контроль и дислипидемию (S4.5.5-20). Наиболее распространенным фенотипом липидной аномалии у лиц с ВИЧ является повышенный уровень триглицеридов и низкий уровень ХС ЛПВП. У ВИЧ-инфицированных взрослых содержание триглицеридов следует измерять преимущественно натощак.

3. У больных ревматоидным артритом, не получающих лечения или имеющих высокую активность заболевания, как правило, снижен уровень общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП (S4.5.5-21). Это, вероятно, частично связано с усилением воспаления и может привести к функциональным проатерогенным изменениям, таким как снижение способности ХС ЛПВП к реверсивному транспорту холестерина (S4.5.5-22). Лечение противовоспалительными препаратами, такими как ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) или метотрексат, ассоциируется с повышением и нормализацией уровня липидов и снижением соотношения уровня общего холестерина к ХС ЛПВП (S4.5.5-23). Таким образом, для получения более точного прогноза необходимо повторять оценку риска развития сердечно-сосудистого заболевания при стабильной и низкой активности заболевания с нормализацией уровня липидов; более низкие уровни липидов, измеренные при высокой активности заболевания, могут привести к существенной недооценке риска ССЗ у больных ревматоидным артритом.

5. БЕЗОПАСНОСТЬ СТАТИНОВ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ СО СТАТИНАМИ

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	A	1. Перед началом терапии статинами врачу рекомендуется обсудить риски с пациентом, чтобы оценить чистую клиническую пользу, сравнив потенциал снижения риска развития атеросклеротического ССЗ и возможность развития побочных эффектов, связанных со статинами, взаимодействий между статинами и лекарственными средствами, а также безопасность, подчеркивая при этом, что побочные эффекты могут быть успешно устранены (S5-1–S5-7)
I	B-R	2. Помимо оценки нестатиновых причин и предрасполагающих факторов у пациентов со статин-ассоциированными мышечными симптомами (САСМ) рекомендуется тщательно оценить последние (S5-3–S5-7)
I	B-R	3. У пациентов с показаниями к статинотерапии перед началом лечения рекомендуется выявить потенциальные предрасполагающие факторы для развития связанных со статинами побочных эффектов, включая впервые выявленный сахарный диабет и САСМ (S5-3–S5-7)
I	B-R	4. У пациентов с нетяжелыми статин-ассоциированными побочными эффектами рекомендуется провести повторную оценку риска и повторно назначить статин для достижения максимального снижения уровня ХС ЛПНП, изменив схему назначения, вид статина или назначив его в комбинации с нестатиновой терапией (S5-3–S5-8)

I	B-R	5. У пациентов с повышенным риском развития сахарного диабета или впервые выявленным сахарным диабетом рекомендуется продолжать терапию статинами с дополнительным акцентом на соблюдение режима, чистую клиническую пользу и основные принципы регулярной физической активности средней интенсивности, поддержания здорового режима питания и умеренной потери веса (S5-8–S5-12)
I	C-LD	6. Рекомендуется измерить уровень креатинкиназы у тех из пациентов, получающих статины, у кого наблюдаются тяжелые САМС, объективная мышечная слабость, а также рекомендуется измерить содержание печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), общего билирубина и щелочной фосфатазы (печеночную панель) при наличии симптомов гепатотоксичности (S5-13–S5-15)
I	B-R	7. У пациентов в группе повышенного риска развития атеросклеротических ССЗ с хроническим стабильным заболеванием печени (включая неалкогольную жировую болезнь печени) при наличии соответствующих показаний целесообразно применение статинов после получения исходных измерений и определения графика мониторинга и проверок безопасности (S5-16–S5-18)
IIa	B-R	8. У пациентов в группе повышенного риска развития атеросклеротических ССЗ с тяжелыми САМС или САМС, рецидивирующими несмотря на пересмотр статинотерапии, целесообразно использовать доказанную РКИ нестатинотерапию, которая, вероятно, обеспечит чистую клиническую пользу (S5-5, S5-6, S5-19)
III: без преимуществ	B-R	9. Козэнзим Q10 не рекомендуется для регулярного применения у пациентов, получающих статины, или для лечения САМС (S5-20, S5-21)
III: без преимуществ	C-LD	10. Регулярные измерения уровня креатинкиназы и трансаминазы у пациентов, получающих статины, бесполезны (S5-13–S5-15)

Резюме

Терапия статинами обычно хорошо переносится и безопасна (S5-1, S5-14, S5-22–S5-24). Однако, как и в случае применения других классов медикаментов, могут наблюдаться побочные эффекты. Вместо определения непереносимости статинов в настоящем Руководстве характеризуются побочные эффекты, связанные со статинами, так как большинство пациентов способны переносить повторную терапию статинами при приеме альтернативного статина или при изменении режима приема лекарства, например при снижении дозы или в сочетании с приемом нестатинов. Несмотря на то что в клинических испытаниях побочные эффекты, связанные со статинами, встречаются довольно редко, их оценка и идентификация часто затруднены (S5-25, S5-26). Самыми распространенными симптомами являются САМС, обычно это миалгия, которая наблюдается у 5–20 % пациентов (S5-11–S5-14). САМС часто возникают при несоблюдении режима лечения и могут привести к ухудшению состояния пациента при атеросклеротических ССЗ (S5-27–S5-29). Статины незначительно увеличивают риск возникновения сахарного диабета у пациентов с предрасположенностью к возникновению отрицательных симптомов (S5-8–S5-11), но это не должно быть причиной для прекращения лечения (табл. 11). Настоящее руководство рекомендует комплексный подход к определению симптомов, связанных с приемом статинов. Терапевт должен пересмотреть план лечения, обсудить его и предложить пациенту повторную терапию при незначительных побочных эффектах. Регулярное общение с пациентами является неотъемлемой частью лечения, так же как и постоянная проверка строгого соблюдения режима лечения, оценка воздействия препарата, выявление новых связанных со статинами симптомов и подтверждение пользы лечения (S5-2).

Таблица 11

Побочные эффекты, связанные со статинами

Побочные эффекты, связанные со статинами	Частота	Предрасполагающие факторы	Качество доказательной базы
Статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС)			
Миалгия (уровень креатинкиназы нормальный)	Нечасто (от 1 до 5 %) в РКИ; часто (от 5 до 10%) в наблюдательных исследованиях и клинических условиях	Возраст, женский пол, низкий индекс массы тела, препараты высокого риска (ингибиторы СYP3A4, ингибиторы OATP1B1), сопутствующие заболевания (ВИЧ, болезни почек, печени, щитовидной железы, ранее существовавшая миопатия), азиатское происхождение, избыточное употребление алкоголя, высокий уровень физической активности и наличие травм	Когортные/наблюдательные РКИ
Миозит/миопатия (уровень креатинкиназы > ВГН) с сопутствующими симптомами или объективной слабостью	Редко		Когортные/наблюдательные РКИ
Рабдомиолиз (уровень креатинкиназы >10 × ВГН + повреждение почек)	Редко		Когортные/наблюдательные РКИ
Статин-ассоциированная аутоиммунная миопатия (антитела к HMGCR, неполное разрешение)	Редко		Истории болезни
Впервые выявленный сахарный диабет	Зависит от популяции; чаще, если присутствуют факторы риска развития сахарного диабета, такие как индекс массы тела ≥30, уровень глюкозы крови натощак ≥100 мг/дл; наличие метаболического синдрома или уровень гликированного гемоглобина ≥6 % (8)	Факторы риска развития сахарного диабета / метаболический синдром. Высокоинтенсивная статинотерапия	РКИ/метаанализы
Печень			
Повышение уровня трансаминаз (>3 × ВГН)	Нечасто		Когортные/наблюдательные РКИ. Истории болезни
Печеночная недостаточность	Редко		
ЦНС			
Память/когнитивные функции	Редко		Истории болезни; отсутствие увеличения когнитивных нарушений (запоминание, осмысление) в трех крупномасштабных РКИ
Онкология	Нет определенной связи		РКИ/метаанализы

Другое			
Функция почек	Нет обоснований		
Катаракта	Нет обоснований		
Разрыв сухожилий	Нет обоснований		
Геморрагический инсульт	Нет обоснований		
Интерстициальные заболевания легких	Нет обоснований		
Низкий уровень тестостерона	Нет обоснований		

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы.

Вспомогательный текст к разделу 5

1. Перед началом лечения статинами врач должен обсудить с пациентом все риски, преимущества лечения, возможность возникновения побочных эффектов, связанных со статинами, а также выслушать жалобы пациента на проблемы со здоровьем и предпочтения (S5-2). Такой диалог является основой успешного долгосрочного лечения, основанного на принятии обоснованных решений. Дальнейшие встречи должны быть направлены на проверку строгого соблюдения режима лечения, оценку воздействия препарата и подтверждение пользы от его приема. Появляющиеся симптомы, связанные со статинами, должны быть тщательно проверены, и, поскольку большинство из них можно контролировать (S5-3–S5-7), необходимо направить лечение на профилактику атеросклеротических ССЗ.

2. В большинстве случаев САМС проявляются субъективной миалгией (боль, ломота) при отсутствии других данных (S5-13, S5-25, S5-30). Миалгия в большинстве случаев вызвана лечением статинами, если она двусторонняя, задействует проксимальные мышцы, возникает в течение недель или месяцев после начала приема статинов и проходит после его прекращения (S5-13, S5-14). Рекомендуется провести тщательную оценку симптомов в дополнение к оценке не связанных с приемом статинов причин, оценке предрасполагающих факторов и медицинскому обследованию пациента. Объективная мышечная слабость и связанное с этим значительное увеличение уровня креатинкиназы (миозит) встречаются довольно редко (S5-1, S5-22, S5-30), но при их возникновении следует немедленно прекратить прием статинов и провести оценку обратимых нарушений. Рабдомиолиз (активность креатинкиназы более чем в 10 раз больше верхней границы нормы с признаками повреждения почек) встречается чрезвычайно редко и обычно возникает у пациентов с несколькими предрасполагающими сопутствующими заболеваниями и при приеме сопутствующих препаратов высокого риска (S5-1, S5-22, S5-30). В таком случае требуется немедленное оказание медицинской помощи.

3. Перед началом липидоснижающей терапии статином необходимо провести тщательную оценку существующих скелетно-мышечных симптомов (и изучить всю предоставленную документацию, имеющую отношение к ним), поскольку данные симптомы довольно часто встречаются среди взрослого населения на момент включения в исследование (S5-3–S5-6). До начала лечения необходимо определить факторы, провоцирующие возникновение САМС, в том числе демографические данные, наличие сопутствующих заболеваний и прием лекарственных средств, которые могут оказывать негативное влияние на метаболизм статина (S5-3, S5-13, S5-14) (табл. 11). Своевременное выявление пациентов с потенциально высоким риском возникновения побочных эффектов, связанных с приемом статинов, позволит принимать взвешенные клинические решения, сделает терапию более эффективной и безопасной.

4. В некоторых современных рандомизированных кросс-секционных исследованиях пациентов с САМС (S5-3–S5-7) применяется метод прерывания приема статинов до полного прекращения симптомов, затем применение препарата возобновляют, уменьшив дозу, либо используют другой статин, либо изменяют режим приема препарата, при этом постоянно кон-

тролируя возможность возобновления симптомов. При использовании метода повторной оценки, повторного обсуждения (чистая клиническая польза) и возобновления приема препарата большинство пациентов будут получать эффективное лечение одним или несколькими статинами (S5-29, S5-31). Что касается пациентов с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ, их необходимо лечить, применяя максимально допустимую рекомендуемую дозу статина. Больные, у которых вследствие приема статина возникает рабдомиолиз, должны прекратить прием препарата на неопределенный срок, но для этого необходимы веские основания (S5-32). Лечащие врачи должны учитывать, что при приеме статина может возникать аутоиммунная миопатия (мышечная слабость, постоянное выраженное повышение содержания креатинкиназы, появление антител к ГМГ-КоА-редуктазе, некротизирующая миопатия, которые не прекращаются и после отмены статинотерапии). При наличии указанных симптомов необходимо прекратить прием статина и начать дополнительную терапию, направленную на аутоиммунные процессы (S5-32). Пациентам, у которых в результате приема статина началась аутоиммунная миопатия, может помочь консультация специалиста по нервно-мышечным расстройствам.

5. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что статины незначительно увеличивают риск возникновения ассоциированного со статинами впервые выявленного сахарного диабета у лиц с имеющимися предрасполагающими факторами развития сахарного диабета, симптомами метаболического синдрома и получающих высокоинтенсивную статинотерапию (S5-8—S5-11). Конкретные механизмы, приводящие к статин-ассоциированному сахарному диабету, остаются неясными, хотя маловероятно, что статины напрямую вызывают сахарный диабет. Правильнее будет сказать, что небольшое число лиц с предрасположенностью к сахарному диабету перешагивают порог на пути к первичному выявлению сахарного диабета после начала статиновой терапии. Важно, чтобы пациенты были проинформированы о потенциальном риске возникновения впервые выявленного сахарного диабета до начала терапии статинами. Поскольку преимущества терапии статинами перевешивают риск возникновения впервые выявленного сахарного диабета, то такая возможность не должна быть противопоказанием к терапии статинами или показанием к прекращению их приема (S5-8, S5-14, S5-33). Пациентов с высоким риском развития как атеросклеротических ССЗ, так и впервые выявленного сахарного диабета следует консультировать согласно профилактическому подходу Американской диабетической ассоциации. Он поощряет регулярные умеренные физические нагрузки, здоровое питание и умеренное снижение веса (в соответствии с основными принципами Программы профилактики диабета) (S5-12).

6. Пациентам, у которых возникают побочные эффекты, связанные со статинами, рекомендуется измерение уровня креатинкиназы в случае развития САМС и объективной мышечной слабости. Исходя из базовых показателей печеночных трансаминаз, FDA рекомендует измерение уровня трансаминазы (аспартатаминотрансферазы [сывороточной глутамат-оксалоацетат-трансаминазы] и аланинаминотрансферазы [сывороточной глутамат-пируват-трансаминазы]) при наличии признаков или симптомов, указывающих на гепатотоксичность (S5-13—S5-15).

7. Бессимптомное повышение уровня трансаминаз (в 3 раза больше верхней границы нормы) — это редкий побочный эффект, связанный с приемом статинов, который часто можно устранить с помощью уменьшения дозы или назначения альтернативных статинов (S5-1, S5-22). Тяжелая гепатотоксичность, обусловленная приемом статинов, встречается редко, и на частоту ее возникновения не влияет постоянный контроль уровня трансаминаз (S5-34). В случае значительного повышения содержания трансаминаз оправдана тщательная оценка его этиологии, не связанной со статинами. Важно отметить, что статины не противопоказаны пациентам с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ и хроническим заболеванием печени (например, неалкогольной жировой болезнью печени), а некоторые данные свидетельствуют о потенциальной пользе (S5-16—S5-18).

8. Тяжелые побочные эффекты, связанные с приемом статинов, возникают редко, и рецидивы САМС также не являются частым явлением при использовании тщательно разработанной стратегии переоценки и контроля, которая заключается в повторном осмотре, обсуждении и повторном назначении лечения. В случае с пациентами с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ, у которых возникают тяжелые побочные эффекты, связанные

с приемом статинов, или рецидив САМС, следует рассмотреть возможность назначения не-статиновой терапии при наличии суммарного клинического эффекта (S5-5, S5-6, S5-19).

9. Постановка клинического диагноза САМС по-прежнему остается трудной, учитывая, что большинство симптомов является субъективными, а однозначные диагностические показатели отсутствуют (S5-13). Было предложено множество возможных механизмов возникновения САМС, в том числе снижение уровня убихинона (коэнзима Q₁₀). Однако имеющиеся доказательства не свидетельствуют в пользу постоянного назначения коэнзима Q₁₀ пациентам, которые проходят лечение статинами, или для лечения САМС (S5-20, S5-21).

10. Большинство случаев САМС — это субъективная миалгия при отсутствии других данных (S5-3, S5-13, S5-14, S5-23, S5-30), и бессимптомное повышение трансаминазы (в 3 раза больше верхней границы нормы) — это нечастый побочный эффект, связанный с приемом статинов (S5-1, S5-22, S5-24). Таким образом, уровни креатинкиназы и трансаминазы не следует измерять на регулярной основе, учитывая маловероятное влияние на клинический результат и неустановленную эффективность затрат (S5-15).

6. ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Ссылки на исследования, на которые опираются настоящие рекомендации, размещены в он-лайн приложениях 40 и 41.

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	A	1. Мероприятия, направленные на соблюдение назначенной терапии, рекомендуются для ведения взрослых с повышенным уровнем холестерина и включают в себя телефонные и календарные напоминания, интегрированные междисциплинарные образовательные мероприятия и медикаментозные вмешательства, такие как упрощение режима приема лекарств до одной дозы в день (S6-1–S6-4)
I	B-NR	2. Врачи, система здравоохранения и план медицинского страхования должны выявлять пациентов, которые не получают соответствующую данному руководству терапию, и способствовать ее началу, используя разнонаправленные стратегии для упрощения практического применения данных рекомендаций (S6-5, S6-6)
I	B-NR	3. Прежде чем назначать терапию, следует провести обсуждение с пациентом, принять совместное решение и учесть потенциальную пользу от снижения риска развития атеросклеротического ССЗ, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия и предпочтения пациента (S6-7, S6-8)

Резюме

Публикация методических рекомендаций не является гарантией их выполнения. Предоставление медицинских услуг — это сложный процесс, и на пути к практическому применению методических рекомендаций могут возникать препятствия на уровне пациента, лечащего врача, системы здравоохранения и плана медицинского страхования, что приводит к недочетам в лечении. Для преодоления таких препятствий и обеспечения более полноценного выполнения методических рекомендаций требуется более скоординированная работа с использованием разноплановых стратегий, направленных на пациента, лечащего врача, систему здравоохранения и план медицинского страхования (таблица S7). Главным участником в процессе успешного выполнения методических рекомендаций выступает пациент, а его диалог с лечащим врачом играет важную роль для успешного начала и продолжения лечения с учетом методических рекомендаций (см. табл. 7). В рамках диалога пациенту рекомендуется повторить услышанное, задавать вопросы, излагать жизненные ценности и предпочтения, высказывать возможность и желание придерживаться другого образа жизни и медикаментозного лечения. Именно на данном этапе могут возникать наличные расходы. Лечащим врачам следует использовать различные виды мер воздействия для лучшего соблюдения предписанного режима терапии, в том числе задавать более конкретные вопросы о соблюдении указаний, стремиться к приему пре-

паратов один раз в сутки, использовать автоматические напоминания, участвовать в многопрофильных образовательных мероприятиях и применять фармацевтические меры.

Вспомогательный текст к разделу 6

1. При лечении пациентов с повышенным уровнем холестерина рекомендуется применять меры воздействия, направленные на улучшение соблюдения предписанного режима терапии. Согласно Кокрановской базе данных систематических обзоров усиление мер контроля за пациентом улучшает соблюдение режима лечения как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, а также приводит к значительному снижению уровня ХС ЛПНП. К таким мерам воздействия относятся напоминания по телефону и в календаре, комплексные многопрофильные образовательные мероприятия, упрощение схемы приема лекарственного препарата до одного раза в сутки и фармацевтические меры (S6-1–S6-4). Врачи могут ознакомиться с таблицей S7 в веб-дополнении «Стратегии по улучшению выполнения методических рекомендаций путем определения мер с учетом условий и специфики целевой аудитории для лучшего соблюдения режима приема гиполипидемических средств».

2. Лечащие врачи не соблюдают методические рекомендации по многим причинам (S6-9), а руководство по снижению уровня холестерина не является оптимальным (S6-10–S6-13). Меры воздействия, направленные на лечащего врача, могут улучшить выполнение методических рекомендаций. Информационно-просветительская работа или научные разъяснения, как правило, способствуют улучшению качества и результатов медицинской помощи, снижению издержек и повышению экономической эффективности (S6-5). Аудиторские проверки отдельной клинической картины и обратной связи, как правило, эффективны для улучшения качества и результатов медицинской помощи (S6-5). Напоминания и отдельная оплата по результатам, как правило, эффективны с точки зрения снижения издержек (S6-5).

Даже в случае назначения лечения и терапии с учетом методических рекомендаций пациенты могут не соблюдать назначенный режим лечения или не получать его по ряду причин (S6-14). Больные, изначально получавшие статинотерапию, могут перестать соблюдать указания в долгосрочной перспективе (S6-15, S6-16). Пациенты, соблюдающие предписанный режим лечения, страдающие или не страдающие от атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии, улучшают результаты и сокращают издержки (S6-15, S6-17–S6-20). Требования по ограничению доступа к отдельным препаратам и получению предварительного одобрения связаны с задержками лечения и несоблюдением предписанного режима терапии (S6-21). Меры воздействия, направленные на пациента, способны улучшить соблюдение предписанного режима лечения и медицинские результаты.

Необходимы стратегии по выполнению методических рекомендаций, которые будут направлены на пациента, лечащего врача, систему здравоохранения и план медицинского страхования. Следует предварительно проанализировать препятствия к выполнению методических рекомендаций и разработать стратегии по их выполнению с учетом условий и специфики целевой аудитории. Для эффективного выполнения методических рекомендаций может потребоваться целый ряд стратегий (S6-5, S6-6).

3. Пациенты, участвующие в принятии совместного решения с врачом, могут добиться лучшего клинического результата, иметь лучший опыт обращения к услугам здравоохранения и понести меньшие затраты (S6-7, S6-8). В процессе обсуждения рисков с врачом с последующим принятием совместного решения пациент вносит свою лепту в решения об изменениях образа жизни, медикаментозном лечении и целях терапии. Врач должен объяснить пациенту риск развития клинического атеросклеротического ССЗ, а также то, каким образом рекомендации по лечению снижают этот риск. Пациент должен озвучить свои ценности, настрой, возможности, беспокойства и личные цели касательно изменения образа жизни и приема препаратов, включая отношение к стоимости лечения (S6-22). Врач может использовать опросник в качестве инструмента, на основании которого принимается совместное решение (таблица S8 в веб-дополнении).

Врач должен использовать методики и техники поддержки принятия совместного решения (S6-7, S6-22–S6-26). Механизмы, помогающие принимать решения, позволяют пациенту стать

осведомленнее, яснее осознавать риски и более четко понимать важность этих механизмов (S6-8, S6-27). Списки уточняющих вопросов могут повысить уровень информированности пациента, если включить туда вопросы о задаче или цели лечения, риске при получении и неполучении лечения, а также о том, как следует принимать препарат, потенциальных побочных эффектах и как себя вести в случаях их возникновения, когда следует уведомить врача, а также о наблюдении и последующих мероприятиях. Мотивирующая беседа (S6-28) и обучение принятию решений также могут повысить уровень информированности и удовлетворения нужд пациента.

7. ВОПРОСЫ СТОИМОСТИ И РАСХОДОВ

7.1. Вопросы экономической стоимости: ингибиторы PCSK9

Подготовленное ACC/АНА клиническое руководство признает важность учета экономической стоимости в создании рекомендаций в соответствии с принципами, установленными экспертной группой (S7.1-1). Ингибиторы PCSK9 дополнительно уменьшают содержание ХС ЛПНП в сочетании с другими ХС ЛПНП-снижающими препаратами, они снизили число комбинированных сердечно-сосудистых событий в двух РКИ пациентов высокого риска и вторичной профилактики с клиническими атеросклеротическими ССЗ (S7.1-2). Эффективность стоимости и экономическая стоимость ингибиторов PCSK9 были установлены посредством использования симулирующих моделей; опубликованные модели основаны на различных наборах допущений. Сравнение с терапией статинами в целях вторичной профилактики показывает, что ингибиторы PCSK9 увеличивают эффективность стоимости (S7.1-3) на \$141700–450000 на полученный показатель QALY, по прайс-листам середины 2018 г. Ни одна из опубликованных моделей не показывает «хорошего качества» (<\$50,000 на полученный показатель QALY) (табл. 12), и практически все указывают на «низкое качество» (≥\$150,000 в годах жизни с учетом ее качества). Во всех моделях прогнозируется повышение смертности, если предположить, что уровень смертности будет снижаться либо параллельно, либо при снижении содержания ХС ЛПНП (S7.1-4), либо при параллельном снижении относительного риска нефатальных событий атеросклеротических ССЗ.

Все модели предсказывают более высокую стоимость из расчета пожизненного использования ингибиторов PCSK9, потому что стоимость будет превышать любую экономию от предотвращения сердечно-сосудистых событий. Чтобы быть эффективной по стоимости в соответствии с конвенционными стандартами, стоимость ингибиторов PCSK9 должна быть снижена на 70–85 % в США (S7.1-3). При любой заданной цене экономическая польза ингибиторов PCSK9 будет увеличена посредством ограничения их назначения пациентам с высокой степенью риска событий атеросклеротических ССЗ, согласно настоящим рекоменда-

Таблица 12

Предлагаемая интеграция уровня ценности в клинические рекомендации руководства*

Уровень ценности
Высокое значение: лучший выход при меньшей стоимости или при ICER < \$50000 на полученный показатель QALY
Промежуточное значение: от \$50000 до \$150000 на полученный показатель QALY
Низкое значение: ≥ \$150000 на полученный показатель QALY
Неопределенное значение: значение оценено, но для заключения недостаточно данных. Причиной может быть отсутствие исследований, исследования низкого качества, противоречащие друг другу исследования или недействительность проведенных ранее исследований
Оценка отсутствует: отсутствует оценка значения рабочей группой

* В этой таблице приведены суммы в долларах на основании данных о ВВП США за 2012 год, полученных по результатам изучения Пределов эффективности затрат в рамках проекта ВОЗ CHOICE (S7.1-9). Использованы материалы работ Андерсона и соавт. (S7.1-1).

ICER — коэффициент эффективности дополнительных затрат; QALY — продолжительность жизни с поправкой на ее качество.

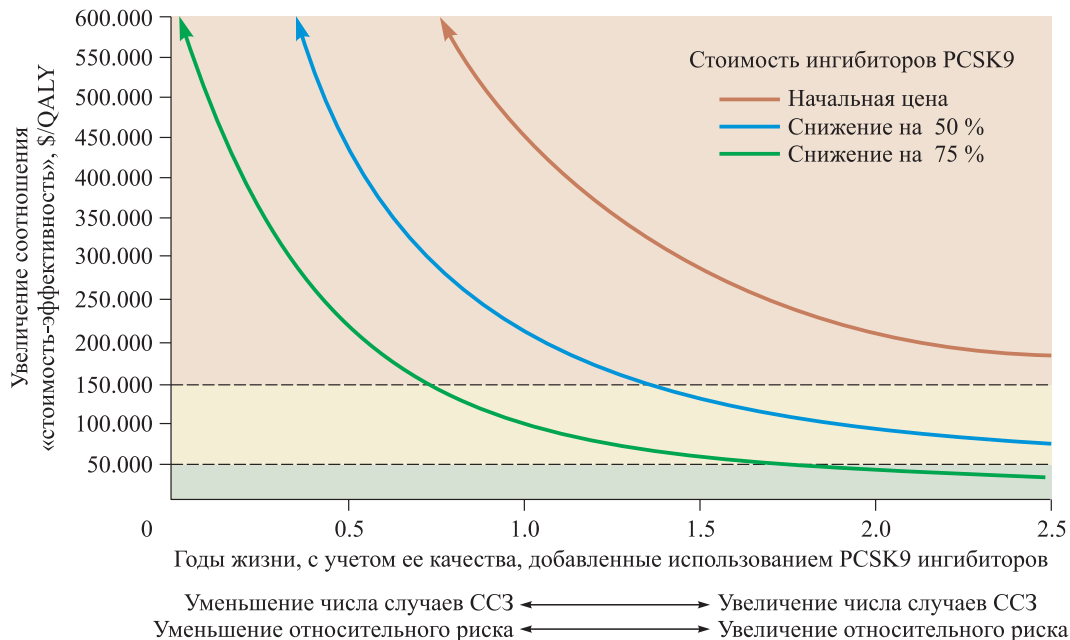


Рис. 3. Анализ значения эффективности стоимости для ингибиторов PCSK9

Концептуальная взаимосвязь между клинической эффективностью терапии ингибиторами PCSK9, измеренной в долларах на добавленный QALY, по горизонтальной оси, и их клинической стоимостью, измеренной в долларах на добавленный QALY, по вертикальной оси. Верхняя кривая показывает взаимосвязь по полной заявленной в США цене терапии ингибиторами PCSK9 (\$14 000 в год), средняя кривая – взаимосвязь при снижении стоимости на 50 % (т.е. до 7000 долл. США в год), нижняя кривая – взаимосвязь при снижении стоимости на 75 % (т.е. до 3500 долл. США в год). Воспроизводится по Хлатки и соавт. (S7.1-3)

циям. Обратная зависимость между улучшением выживаемости и коэффициентом дополнительной рентабельности (рис. 3) свидетельствует, что экономическая стоимость ингибиторов PCSK9 будет повышена путем отбора пациентов с более высоким риском. Одна имитирующая модель предполагает, что ограничение использования терапии ингибиторами PCSK9 среди пациентов с базовым уровнем ХС ЛПНП 119 мг/дл (≥ 3 ммоль/л), в отличие от уровня ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), увеличит эффективность до \$150,000 на полученный показатель QALY, вместо \$268,000 (S7.1-5). Другое исследование отражает похожее увеличение экономической стоимости (S7.1-6). Таким образом, увеличение пороговых значений ХС ЛПНП на максимальной статинотерапии для начала приема ингибитора PCSK9 должно увеличить эффективность его стоимости (см. рис. 3).

Только две экономические модели специально исследовали значимость ингибиторов PCSK9 для первичной профилактики у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Одна модель (S7.1-7) показала низкую степень пользы (\$503,000 на полученный показатель QALY), тогда как вторая (S7.1-8) – среднюю (коэффициент дополнительной рентабельности \$75900 на полученный показатель QALY). Таким образом, роль терапии ингибиторами PCSK9 при семейной гиперхолестеринемией неясна.

8. ОГРАНИЧЕНИЯ И ПРОБЕЛЫ ЗНАНИЙ

8.1. Рандомизированные контролируемые исследования

Подготовленные АСС/АНА руководства большей частью основаны на выводах РКИ. Большое число терапевтических мероприятий, направленных на снижение содержания холестерина, помогло в составлении Руководства по холестерину. Они установили, что большее снижение ХС ЛПНП сопровождается значительным уменьшением атеросклеротических ССЗ. Убедительные РКИ существуют и для первичной, и для вторичной профилактики. Большая часть данных РКИ была получена при терапии статинами. Тем не менее необходимы дополнитель-

ные данные, чтобы определить всю полноту пользы от нестатиновых препаратов. Несколько важных вопросов должны быть решены с помощью дополнительных РКИ.

1. Существует ли при вторичной профилактике наиболее низкий предел достижения уровня ХС ЛПНП, за пределами которого полученная дополнительная польза не стоит ни рисков, ни стоимости дополнительной терапии?

2. При вторичной профилактике, каковы показания для добавления ингибиторов PCSK9 к максимальной статинотерапии?

3. Являются ли ингибиторы PCSK9 эффективной и безопасной заменой статинов высокой интенсивности у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, которые имеют побочные эффекты, связанные со статинами?

4. При первичной профилактике у взрослых в возрасте от 45 до 75 лет (ХС ЛПНП <90 мг/дл [$<2,3$ ммоль/л]) с сахарным диабетом или без него, каково постепенное снижение риска, вызываемого статинами высокой интенсивности по сравнению со статинами умеренной интенсивности?

5. При первичной профилактике у взрослых в возрасте от 45 до 75 лет (ХС ЛПНП <190 мг/дл [$<4,9$ ммоль/л]) с сахарным диабетом или без него, каково постепенное снижение риска, вызываемое статинами умеренной интенсивности плюс эзетимиб по сравнению с только статинами умеренной интенсивности?

6. Насколько эффективна и безопасна терапия статинами у пожилых пациентов (>75 лет)? Если да, то какова чистая польза от терапии статинами в этой возрастной группе?

7. Какова эффективность и чистая польза ингибиторов PCSK9 у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией в качестве дополнительного лечения при максимальной терапии статинами?

8. Какова эффективность терапии статинами средней и высокой интенсивности у пациентов с повышающими риск факторами (например, хроническим воспалительным заболеванием, ХБП, метаболическим синдромом)?

8.2. Оценка риска

При первичной профилактике правильный выбор пациентов для холестерин-снижающей терапии очень зависит от оценки риска. Предыдущее руководство ввело алгоритмы оценки риска (например, подсчет риска Фламингема или объединенные групповые уравнения). Хотя эти уравнения полезны, они могут переоценивать или недооценивать риск для отдельных пациентов. По этой причине в рекомендациях ACC/АНА 2013 года (S8.2-1) было введено обсуждение риска между врачом и пациентом для облегчения принятия клинических решений относительно соответствующей терапии. В настоящем руководстве внимание к обсуждению риска между врачом и пациентом увеличено, оно стало неотъемлемой частью клинического решения. Кроме того, в случаях, когда существует неопределенность, в качестве третьего шага при принятии решения о лечении предложено измерение индекса ККА. Каждый из этих шагов может быть улучшен в последующих рекомендациях.

8.2.1. Продолжение уточнения объединенных групповых уравнений

Поскольку базовый риск для населения в США может постоянно снижаться, необходимо проводить эпидемиологическое исследование для оценки и переоценки популяционного риска. Примером является развитие QRISK в Великобритании, которое постоянно расширяет свои возможности.

8.2.2. Улучшение оценки пожизненного риска

Настоящие рекомендации включают алгоритм оценки риска атеросклеротических ССЗ в течение жизни для людей в возрасте от 20 до 59 лет, но он основан на недостаточной базе данных. Наряду с алгоритмом оценки краткосрочного риска атеросклеротических ССЗ (например, 10 лет) более надежный алгоритм оценки риска в течение жизни будет способствовать обсуждению риска между врачом и пациентом при принятии решения о лечении.

8.2.3. Обсуждение риска между клиницистом и пациентом

Необходимо постоянно изучать, как врач может наилучшим образом взаимодействовать с пациентом для принятия обоснованного решения, принимая во внимание несколько факто-

ров. Это особенно важно, потому что холестерин-снижающая терапия предназначена для пожизненной терапии.

8.2.4. Мониторинг и корректировка лечения

Обсуждение риска между врачом и пациентом, скорее всего, окажется неадекватным, если между ними не будет постоянного взаимодействия. Это включает в себя мониторинг эффективности терапии и приверженности к терапии. Таким образом, обсуждение риска между врачом и пациентом должно включать в себя нечто большее, чем первоначальное решение о лечении. Необходимы постоянные исследования возможностей улучшения всего процесса первоначального принятия решений и долгосрочного контроля.

8.2.5. Прогностическая значимость индекса ККА

Настоящее руководство использует имеющиеся данные для прогнозирования риска, связанного с кальцинозом коронарных артерий. Эти данные должны быть дополнены результатами новых и продолжающихся исследований для принятия решений о лечении. Особая неопределенность существует относительно прогностической ценности промежуточных значений индекса ККА. Кроме того, прогностическая значимость нулевого индекса ККА должна быть дополнительно подтверждена в последующих исследованиях. Для пациентов с нулевой величиной индекса ККА в настоящее время неясно, когда следует проводить его повторные измерения, чтобы заново оценить риск, и стоит ли вообще это делать.

РУКОВОДИТЕЛИ И РАБОЧИЙ КОЛЛЕКТИВ

American College of Cardiology

C. Michael Valentine, MD, FACC, Президент

Timothy W. Attebery, MBA, FACHE, Директор компании

William J. Oetgen, MD, MBA, FACC, Исполнительный директор, Наука, Образование, Качество и Издательская деятельность

MaryAnne Elma, MPH, Старший директор, Наука, Образование, Качество и Издательская деятельность

Amelia Scholtz, PhD, Руководитель проектов и публикаций, Наука, Образование, Качество и Издательская деятельность

American College of Cardiology

Katherine A. Sheehan, PhD, Директор, стратегия настоящего Руководства и операций

Abdul R. Abdullah, MD, Старший менеджер, научная работа, связанная с составлением данного руководства

Thomas S.D. Getchius, Manager, Операции по составлению руководства American Heart Association

American Heart Association

Ivor Benjamin, MD, FAHA, President Nancy Brown, Директор компании

Rose Marie Robertson, MD, FAHA, Главный по науке и Специалист по медицине

Gayle R. Whitman, PhD, RN, FAHA, FAAN, Старший вице-президент, Офис научных операций

Prashant Nedungadi, PhD, Советник по науке и медицине, Офис научных операций

Jody Hundley, Управляющий по производству и операциям, научным публикациям, Офис научных операций

Список литературы, использованной в данном Руководстве, имеется online (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30423393>).

Полностью данный перевод будет издан в 2020 г. отдельной брошюрой, в него будет включен список использованной литературы.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.15372/ATER20190402

АССОЦИАЦИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ rs61999948, rs7172856
С ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮА.А. Иванова¹, В.Н. Максимов¹, С.К. Малютина¹, В.П. Новоселов², И.А. Родина²,
О.В. Хамович², М.И. Воевода¹¹НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1²ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы»
630087, г. Новосибирск, ул. Немирова-Данченко, 134

Целью исследования является верификация ассоциации с внезапной сердечной смертью (ВСС) однонуклеотидных полиморфизмов rs7172856 и rs61999948, выявленных в качестве возможных новых молекулярно-генетических маркеров ВСС по результатам полногеномного аллелотипирования с использованием пулированной ДНК. **Материал и методы.** Дизайн исследования – «случай – контроль». Группа ВСС сформирована с использованием критериев ВСС Европейского общества кардиологов из банка ДНК внезапно умерших жителей Октябрьского района г. Новосибирска ($n = 437$, средний возраст $53,1 \pm 9,0$ года, доля мужчин 73,5 %, женщин – 26,5 %). Контрольная группа ($n = 405$, средний возраст $53,2 \pm 9,2$ года, мужчины – 70,0 %, женщины – 30,0 %) подобрана по полу и возрасту к группе ВСС из банка ДНК участников проектов MONICA и HAPIEE. ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда в группе ВСС и венозной крови в контрольной группе. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. **Результаты.** Не обнаружено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей rs7172856 между группами ВСС и контроля ($p > 0,05$), в том числе при разделении групп по полу и возрасту. Доля носителей генотипа ТТ rs61999948 мужского пола в группе ВСС (6,3 %) статистически значимо меньше, чем в группе контроля (12,6 %) (отношение шансов (ОШ) = 0,47, 95 %-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,26–0,85, $p = 0,011$). Полученная значимость сохраняется в группе лиц младше 50 лет ($p = 0,007$) и в группе мужчин младше 50 лет ($p = 0,002$). Для лиц младше 50 лет доля носителей генотипа СС rs61999948 статистически значимо больше в группе ВСС (59,0 %), чем в контрольной группе (42,5 %) (ОШ = 1,94, 95 % ДИ 1,21–3,12, $p = 0,006$). Выявленная ассоциация генотипа СС с ВСС сохраняется и в группе мужчин младше 50 лет ($p = 0,001$). **Заключение.** По результатам проведенного исследования не подтверждена ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs7172856 с ВСС. Для мужчин младше 50 лет генотип ТТ одно-

Иванова Анастасия Андреевна – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medik11@mail.ru

Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Новоселов Владимир Павлович – д-р мед. наук, проф., начальник, e-mail: nokbsme@nso.ru

Родина Ирина Александровна – канд. мед. наук, врач-судебно-медицинский эксперт, e-mail: ziza76@bk.ru

Хамович Олеся Викторовна – канд. мед. наук, врач-судебно-медицинский эксперт, e-mail: hamovicholesya@mail.ru

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, г.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: mvovoda@yandex.ru

нуклеотидного полиморфизма rs61999948 ассоциирован с протективным эффектом в отношении ВСС, генотип CC rs61999948 – с повышенным риском ВСС.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, однонуклеотидный полиморфизм, rs7172856, rs61999948, полногеномное аллелотипирование.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) продолжает оставаться одной из важнейших нерешенных кардиологических проблем во всем мире. Россия занимает одну из лидирующих позиций по смертности населения от сердечно-сосудистой патологии. Считается, что причиной гибели половины умерших из-за сердечно-сосудистых заболеваний является прогрессирование хронической сердечной недостаточности, а второй половины – ВСС [1]. Большая часть умерших ВСС – лица молодого и среднего возраста. В ряде случаев ВСС наступает у людей без выявленной ранее кардиальной патологии, тогда как существующие рекомендации по профилактике внезапного летального исхода ориентированы исключительно на лиц с диагностированной ранее кардиальной патологией [1, 2]. Выживаемость после эпизода внезапной остановки сердца остается низкой. По данным исследований в Австралии и Новой Зеландии, выживаемость непосредственно после эпизода ВСС составляет 21–36 % при условии своевременно начатой реанимации, 9–17 % – по истечении 30 дней с момента эпизода внезапной остановки сердца [3]. Причиной ВСС может служить как приобретенное, так и наследственное заболевание сердца. Для уменьшения количества эпизодов ВСС стратификация риска и профилактические мероприятия являются ключевыми [4]. В мире активно изучается вклад в развитие ВСС различных генетических факторов с целью модернизации существующих методов профилактики наступления летального исхода и диагностики причины его развития.

Целью данного исследования является проверка ассоциации с ВСС однонуклеотидных полиморфизмов rs7172856 и rs61999948 из списка возможных новых молекулярно-генетических маркеров ВСС, полученного по результатам полногеномного анализа пулированных выборок ДНК когорт человека. Полногеномное аллелотипирование проведено с использованием пулированной ДНК по схеме «случай – контроль» на платформе Illumina Omni1S, имеющей 1,2 млн маркеров на планшете [2].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – «случай-контроль». Группа ВСС ($n = 437$, средний возраст $53,1 \pm 9,0$ года, доля мужчин 73,5 %, женщин –

26,5 %) сформирована из архивного анонимного банка ДНК (1999–2014 гг.) внезапно умерших жителей Октябрьского района г. Новосибирска с использованием критериев ВСС Европейского общества кардиологов [3]. Основные патолого-анатомические диагнозы лиц, включенных в группу ВСС, – острая коронарная недостаточность и острая недостаточность кровообращения. Из группы исключены лица с патолого-анатомическими диагнозами «инфаркт миокарда», «дилатационная/гипертрофическая кардиомиопатия», а также находившиеся в состоянии алкогольного/наркотического опьянения. Контрольная группа ($n = 405$, средний возраст $53,2 \pm 9,2$ года, мужчины – 70,0 %, женщины – 30,0 %) подобрана по полу и возрасту к группе ВСС из банков ДНК живых на момент проведения исследований жителей того же района города, участников международных исследований MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) и HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). ДНК, хранящаяся в банках, выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда в банке ДНК лиц, умерших внезапной смертью, и из венозной крови в банке ДНК участников проектов MONICA и HAPIEE.

Генотипирование групп по однонуклеотидным полиморфизмам rs7172856, rs61999948 выполнено методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов по авторским протоколам в полиакриламидном геле.

Для генотипирования по rs7172856 использовали праймеры: 5'-AAGAGGTGGGCTGTGATGG-3' (F) и 5'-GACTCATTTGGAGACAGGGC-3' (R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-HCl (pH 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01 %, 3,0 мМ MgCl_2 , по 0,8 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Taq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», Новосибирск). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95 °C 30 с, отжиг праймеров 62 °C 30 с и элонгацию 72 °C 30 с. Рестрикцию выполняли с 10 единицами активности рестриктазы HaeIII («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 116 п.н. После проведения ре-

стрикции при генотипе АА детектировался продукт 116 п.н., при генотипе GG — продукты 98 и 18 п.н., при гетерозиготном генотипе GA — все перечисленные продукты (116, 98 и 18 п.н.).

Для генотипирования по rs61999948 использовали праймеры: 5'-AGTTTTTTGTTTAATGGGAGGC-3' (F) и 5'-GGGGGTAAAAATCACAAC-TTT-3' (R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСl (рН 9,0) 75 мМ, (NH₄)₂SO₄ 20 мМ, Tween-20 0,01 %, 2,5 мМ MgCl₂, по 0,8 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Taq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», Новосибирск). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 циклов, включающих денатурацию 95 °С 30 с, отжиг праймеров 54 °С 30 с и элонгацию 72 °С 30 с. Рестрикцию выполняли с 10 единицами активности рестриктазы HaeIII («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 202 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 202 п.н., при СС генотипе — продукты 181 и 21 п.н., при гетерозиготном генотипе СТ — все перечисленные продукты (202, 181 и 21 п.н.).

В ходе статистической обработки результатов генотипирования с использованием критерия χ^2 оценено соответствие частот генотипов равновесию Харди — Вайнберга в контрольной группе. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей выполнено с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . В случае четырехпольных таблиц применен точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Относительный риск ВСС по конкретному аллелю или генотипу вычислен как отношение шансов (ОШ) с использованием точного двустороннего критерия Фишера и критерия χ^2 . В качестве уровня значимости использован $p < 0,05$.

В контрольной группе на предмет ассоциации с выбранными однонуклеотидными полиморфиз-

мами рассмотрены антропометрические, биохимические параметры, а в группе ВСС — данные морфологического исследования. Нормальность распределения параметров исследована с использованием теста Колмогорова—Смирнова. При нормальном распределении дальнейшие расчеты проведены с использованием дисперсионного анализа (ANOVA), в остальных случаях — с помощью теста Крускала—Уоллиса. В качестве уровня значимости использован $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдаемые частоты генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs7172856 и rs61999948 в контрольной группе соответствуют ожидаемым согласно равновесию Харди—Вайнберга ($\chi^2 = 1,4$ и $2,9$ соответственно). Статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей rs7172856 между группой ВСС и контрольной группой не обнаружено ($p > 0,05$) (табл. 1), в том числе при разделении групп по полу и возрасту.

Доля носителей генотипа ТТ однонуклеотидного полиморфизма rs61999948 мужского пола в группе ВСС (6,3 %) статистически значимо меньше, чем в группе контроля (12,6 %) (ОШ = 0,47, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,26–0,85, $p = 0,011$) (табл. 2). Полученная значимость сохраняется в группе лиц младше 50 лет ($p = 0,007$), в группе мужчин младше 50 лет ($p = 0,002$). Для лиц младше 50 лет доля носителей генотипа СС rs61999948 статистически значимо больше в группе ВСС (59,0 %), чем в контрольной (42,5 %) (ОШ = 1,94, 95 % ДИ 1,21–3,12, $p = 0,006$) (табл. 3). Выявленная ассоциация генотипа СС с ВСС сохраняется и в группе мужчин младше 50 лет ($p = 0,001$).

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs7172856 и rs61999948 в группе ВСС и в контрольной группе

Однонуклеотидный полиморфизм	Генотип/ аллель	Группа ВСС		Контрольная группа		<i>p</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
rs7172856	AA	0	0	0	0	0,655
	GA	44	10,1	45	11,1	
	GG	393	89,9	360	88,9	
rs61999948	TT	35	8,8	52	12,5	0,182
	CT	157	39,3	165	39,7	
	CC	208	52,0	199	47,8	

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs61999948 в группе мужчин

Генотип/аллель	Группа ВСС		Контрольная группа		p
	n	%	n	%	
ТТ	17	6,3	38	12,6	0,011
СТ	106	39,3	121	40,2	0,864
СС	147	54,4	142	47,2	0,094

Таблица 3

Частоты генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs61999948 в группе лиц младше 50 лет

Генотип/аллель	Группа ВСС		Контрольная группа		p
	n	%	n	%	
ТТ	10	7,2	26	18,4	0,007
СТ	47	33,8	55	39,0	0,387
СС	82	59,0	60	42,6	0,006

В группе ВСС выявлена статистически значимая ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs61999948 с атеросклерозом по данным судебно-медицинского исследования: у лиц без признаков атеросклеротического поражения коронарных сосудов и аорты доля носителей генотипа ТТ (13,5 %) значимо больше, чем у людей с их наличием (5,7 %) (ОШ = 2,57, 95 % ДИ 1,25–5,27, $p = 0,011$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Однонуклеотидные полиморфизмы rs7172856 и rs61999948, локализованные на 15-й хромосоме, исследованы как возможные новые молекулярно-генетические маркеры ВСС по результатам проведенного полногеномного аллелотипирования на пулированной ДНК. По данным литературы ранее полиморфизмы rs7172856 и rs61999948 не были включены в какие-либо исследования.

Полиморфизм rs7172856 (g.101254948G > A) принадлежит к не кодирующему РНК локусу LOC107984727. Частота редкого аллеля А полиморфизма для европейской популяции составляет около 0,06 [7]. По результатам верифицирующего исследования нами не подтверждена ассоциация полиморфизма rs7172856 с ВСС.

Однонуклеотидный полиморфизм rs61999948 (g.24115197C > T) относится к межгенному пространству 15-й хромосомы. Частота редкого аллеля Т для европейской популяции составляет около 0,25 [8]. По результатам верифицирующего исследования подтверждена ассоциация полиморфизма rs61999948 с ВСС: генотип ТТ полиморфизма является протективным в отно-

шении ВСС в группе мужчин, в группе лиц младше 50 лет, в группе мужчин младше 50 лет; генотип СС полиморфизма ассоциирован с повышенным риском ВСС в группе людей младше 50 лет, в группе мужчин младше 50 лет. В группе ВСС найдена ассоциация генотипа ТТ полиморфизма rs61999948 с атеросклерозом: для носителей генотипа ТТ риск развития атеросклероза значимо ниже по сравнению с носителями двух других генотипов. Известно, что во взрослой популяции лидирующей причиной развития ВСС является ишемическая болезнь сердца. В патогенезе ишемической болезни сердца играют роль многие факторы, в том числе и нарушения липидного обмена. Нарушение липидного гомеостаза с формированием гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии ведет к развитию атеросклероза, являющегося субстратом ишемической болезни сердца и ВСС [9]. Таким образом, вероятно, механизм реализации вклада генотипа ТТ в феномен ВСС связан с защитной ролью в отношении развития атеросклероза, но данная гипотеза требует дальнейших исследований и подтверждения.

Так как ранее однонуклеотидные полиморфизмы rs7172856 и rs61999948 не были включены в какие-либо исследовательские проекты, сопоставить полученные данные с результатами других исследований не представляется возможным. В связи с небольшой численностью групп, являвшихся объектом настоящей работы, необходимо продолжить изучение найденного молекулярно-генетического маркера ВСС в более крупных проектах с включением в исследование подгрупп разного этнического, полового и возрастного состава.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного верифицирующего исследования не подтверждена ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs7172856 с ВСС. Для мужчин младше 50 лет генотип ТТ однонуклеотидного полиморфизма rs61999948 ассоциирован с протективным эффектом в отношении ВСС, генотип СС rs61999948 ассоциирован с повышенным риском ВСС.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую признательность академику РАН Юрию Петровичу Никитину за предоставленную возможность сформировать контрольную группу на материале когорт HAPIEE и MONICA.

Исследования выполнены при поддержке стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти // *Арх. внутр. медицины*. 2013. Т. 4, № 12. С. 5–15.
2. Lucena J.S. Sudden cardiac death // *Forensic Sci. Res.* 2019. Vol. 4, N 3. P. 199–201. doi: 10.1080/20961790.2019.1622062
3. Wong C.X., Brown A., Lau D.H. et al. Epidemiology of sudden cardiac death: Global and regional perspectives // *Heart Lung Circ.* 2019. Vol. 28, N 1. P. 6–14. doi: 10.1016/j.hlc.2018.08.026
4. Isbister J., Semsarian C. Sudden cardiac death: an update // *Intern. Med. J.* 2019. Vol. 49, N 7. P. 826–833. doi: 10.1111/imj.14359
5. Бабенко В.Н., Максимов В.Н., Кулакова Е.В., Сафронова Н.С., Воевода М.И., Рогов Е.И. Полногеномный анализ пулированных выборок ДНК когорт человека // *Вавил. журн. генетики и селекции*. 2014. Т. 18, № 4-2. С. 847–855.
6. Priori S.G., Aliot E., Blumstrom-Lundqvist C. et al. The task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) // *G. Ital. Cardiol.* 2016. Vol. 17, N 2. P. 108–170.
7. rs7172856. dbSNP. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs7172856> (21 September 2019)
8. rs61999948. dbSNP. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs61999948> (21 September 2019)
9. Максимов В.Н., Иванова А.А., Орлов П.С., Шахтштейн Е.В., Иванюк Д.Е., Савченко С.В., Воевода М.И. Исследование ассоциации полиморфизмов генов липидного обмена АРОЕ, НЛ, SREBP2, USF1 с внезапной сердечной смертью в русской популяции // *Атеросклероз*. 2014. Т. 10, №1. С. 16–21

ASSOCIATION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS RS61999948, RS7172856 WITH SUDDEN CARDIAC DEATH

A.A. Ivanova¹, V.N. Maksimov¹, S.K. Malyutina¹, V.P. Novoselov², I.A. Rodina², O.V. Hamovich², M.I. Voevoda¹

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

²Novosibirsk Regional Clinical Bureau of Forensic Medicine
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 134

The aim of the research is to verify the association with sudden cardiac death (SCD) of single nucleotide polymorphisms rs7172856 and rs61999948, identified as new molecular genetic markers of SCD in the own genome-wide pooled allelotyping. **Material and methods.** Case-control study. The SCD group is formed using the criteria of the European Society of Cardiology from the DNA bank of suddenly deceased residents of the Oktyabrsky district of Novosibirsk ($n = 437$, average age – 53.1 ± 9.0 years, men – 73.5 %, women – 26.5 %) The control group ($n = 405$, average age 53.2 ± 9.2 years, men – 70.0 %, women – 30.0 %) is formed from the DNA bank of participants of MONICA and HAPIEE projects. DNA was isolated by phenol-chloroform extraction from myocardial tissue in the SCD group and venous blood in the control group. Genotyping was performed by the PCR-RFLP method. **Results.** No statistical significance was found in allele and genotype frequencies of rs7172856 between groups, even in separating in sex and age ($p > 0.05$). The proportion of male carriers of the TT genotype rs61999948 in the SCD group (6.3 %) is statistically significantly less than the proportion of male carriers of the TT genotype rs61999948 in the control group (12.6 %)

(OR = 0.47, 95 % CI 0.26-0.85, $p = 0.011$). The identified significance is reserved in the group under 50 years old ($p = 0.007$) and in the group of men under 50 years old ($p = 0.002$). The proportion of carriers of the CC genotype rs61999948 is statistically significantly higher in the SCD group (59.0 %) compared with the control group (42.5 %) (OR = 1.94, 95 % CI 1.21–3.12, $p = 0.006$) for people under 50 years old. The identified association of the CC genotype with the SCD is reserved in the group of men under 50 years old ($p = 0.001$). Conclusions. Single nucleotide polymorphism rs7172856 is not associated with SCD. The TT genotype of the single nucleotide polymorphism rs61999948 is associated with a protective effect against SCD and the CC genotype of rs61999948 is associated with an increased risk of SCD for men under 50 years old.

Keywords: sudden cardiac death, single nucleotide polymorphism, rs7172856, rs61999948, genome-wide allelotyping.

Статья поступила 2 октября 2019 г.

Принята к печати 3 декабря 2019 г.

**СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
С ВЫСОКО-НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ
И НЕЛЕЧЕНОЙ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**О.Н. Антропова¹, И.В. Осипова¹, С.Б. Силкина¹, И.Л. Маркина¹,
Т.Л. Смышляева², Т.В. Мешкова³**

¹*ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40*

²*КГБУЗ Диагностический центр Алтайского края
656000, г. Барнаул, просп. Комсомольский, 75а*

³*КГБУЗ Краевая клиническая больница
656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1*

Цель исследования – оценить состояние органов, опосредованное гипертензией, у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) и нелеченой артериальной гипертензией (АГ). **Материал и методы.** В исследование включено 112 пациентов с ВНАД и АГ в возрасте от 25 до 44 лет. Определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ по содержанию в сыворотке крови креатинина (СКФ_{кре}), цистатина С, оценивали микроальбуминурию в суточной пробе мочи, выполняли эхокардиографию с доплерографией, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. **Результаты.** СКФ_{кре} в пределах 89–60 мл/мин/1,73 м² отмечалась у 37,1 % обследованных. Случаев снижения СКФ_{кре} менее 60 мл/мин/1,73 м² не выявлено. Гиперфилтративные изменения со стороны почек обнаружены у 10,3 % обследованных (по величине СКФ_{кре}). При расчете СКФ по содержанию цистатина С выявлено на 23 % ($p = 0,02$) больше случаев снижения почечной функции в пределах 89–60 мл/мин/1,73 м², при этом выделена категория пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². У пациентов с ВНАД в 2 раза чаще ($p = 0,002$), чем у пациентов с АГ, отмечали гиперфилтративные нарушения функции почек и на 11 % реже ($p < 0,050$) – небольшое снижение СКФ, до 60 мл/мин. Только среди лиц с АГ диагностирована микроальбуминурия более 30 мг/сут. Концентрическое ремоделирование чаще встречалось у пациентов с АГ ($p = 0,02$), концентрический тип гипертрофии левого желудочка выявлен только у пациентов с АГ, по частоте эксцентрической гипертрофии левого желудочка больные не различались. Лица с ВНАД и АГ имели сопоставимую частоту увеличения толщины комплекса «интима–медиа». **Заключение.** Пациенты молодого возраста с ВНАД имеют признаки поражения органов, чаще гиперфилтративную и увеличение толщины комплекса «интима–медиа». Обнаруженные изменения свидетельствуют о необходимости выявления данной категории лиц и разработки профилактической и/или терапевтической практики.

Ключевые слова: предгипертония, поражение органов-мишеней, высокое нормальное артериальное давление.

Антропова Оксана Николаевна – д-р мед. наук, проф., e-mail: antropovaon@mail.ru

Осипова Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой, e-mail: i.v.osipova@gmail.com

Силкина Светлана Борисовна – ассистент кафедры, очный аспирант, e-mail: s.shel@mail.ru

Маркина Ирина Леонидовна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, e-mail: ilmarkina@yandex.ru

Смышляева Татьяна Леонидовна – зам. главного врача по поликлиническому разделу работы

Мешкова Татьяна Витальевна – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии и диагностики ВИЧ

Самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием и важнейшим фактором риска инфаркта миокарда, мозгового инсульта, хронической болезни почек является гипертоническая болезнь. Согласно результатам многоцентрового наблюдательного исследования Эссе-РФ 2012–2013 гг., распространенность эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) в России составляет 44 %, среди лиц в возрасте 25–34 лет показатель составил 18,3 %, а среди лиц 35–44 лет возрастает до 33,2 %. Стоит отметить возрастающий интерес к проблеме высоко-нормального артериального давления (ВНАД). В России распространенность ВНАД составляет 19 % (22 % – мужчины, 16 % – женщины) [1], в мире – около 30 % [2]. По результатам мета-анализа доказан вклад ВНАД в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе в развитие АГ. Кардиоваскулярный риск у пациентов с ВНАД выше, чем у лиц с АД менее 130/80 мм рт. ст.

Поражение органов, опосредованное гипертензией, при АГ является не только важным компонентом сердечно-сосудистого континуума, но и рассматривается как клиническая и прогностически значимая детерминанта высокого кардиоваскулярного риска. В литературе приводятся результаты исследований, демонстрирующих наличие у пациентов с ВНАД опосредованного гипертензией поражения органов уже в молодом возрасте [3–5]. Несмотря на доказанный вклад в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, вопрос поражения органов-мишеней у молодых людей остается не до конца изученным.

«Омоложение» АГ, формирование опосредованного гипертензией поражения органов у лиц молодого возраста, бессимптомность течения и недооценка кардиоваскулярного риска являются предиктором избыточной преждевременной смертности населения. Мероприятия по изучению характера и частоты поражения органов-мишеней у молодых людей с ВНАД и АГ позволяют более точно оценить сердечно-сосудистый прогноз и повысить качество проводимых профилактических программ. Цель настоящего исследования – оценить состояние органов, опосредованное гипертензией, у лиц молодого возраста с ВНАД и нелеченой АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 112 пациентов с ВНАД и АГ в возрасте от 25 до 44 лет. Критерии включения: возраст 25–44 года, наличие ВНАД или эссенциальной АГ, отсутствие антигипертензивной терапии. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, беремен-

ность, вторичные формы АГ, наличие ассоциированных клинических состояний, сахарный диабет (тип 1 или 2), нарушение ритма высоких градаций, хроническое заболевание в стадии обострения, аутоиммунные, наследственно-дегенеративные и онкологические заболевания, послеоперационный период, регулярный прием антигипертензивных препаратов. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на проведение медицинского обследования и медицинское вмешательство.

Клиническое обследование (сбор жалоб, анамнеза, физикальные методы) проведено каждому пациенту. Офисная оценка АД, частоты сердечных сокращений выполнялась на обеих руках автоматическим тонометром «OMRON M2 Basic» (Omron, Япония) с пределом допустимой погрешности измерений ± 3 мм рт. ст. (ESH 2002) согласно инструкции по правильному измерению АД, изложенной в европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2018 г. Каждому пациенту предлагалось ведение дневника самоконтроля АД в домашних условиях. Среди обследованных выделены лица с ВНАД, впервые выявленной АГ, нелеченой длительной АГ. Степень АГ определялась на момент включения в исследование, соответствовала действующей классификации АГ, изложенной в современных клинических рекомендациях.

Проводили измерение окружности талии, расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. За избыточный вес принимали показатели ИМТ в пределах 25–29 кг/м², за ожирение – 30 кг/м² и более. За абдоминальное ожирение принимали величину окружности талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Путем использования авторской анкеты оценивали статус курения. Измеряли лодыечно-плечевой индекс как соотношение систолического артериального давления, измеренного на лодыжке и плече; при его величине менее 0,9 подразумевалось наличие выраженного атеросклеротического поражения сосудистой стенки артерии нижних конечностей.

Лабораторное исследование включало определение уровня глюкозы сыворотки крови, теста нарушения толерантности к глюкозе (по показаниям), липидограммы, содержания креатинина и цистатина С в сыворотке крови, альбуминурии. Дислипидемия регистрировалась при концентрации общего холестерина (ОХС) более 4,9 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 3,0 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин, триглицеридов более 1,7 ммоль/л. Нарушение

углеводного обмена констатировалось при гликемии натощак 5,6–6,9 ммоль/л, нарушение толерантности к углеводам — при гликемии более 7,8–11,0 ммоль/л через 2 ч после приема 75 г глюкозы. Гиперурикемия диагностировалась при повышении содержания мочевой кислоты в сыворотке крови более 339,2 мкмоль/л. Концентрация креатинина в сыворотке крови определялась колориметрическим методом по Jaffe после проведения абсорбции, цистатина С — методом ИФА с использованием диагностического набора BioVendor (Чехия). СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) по уровню креатинина ($СКФ_{кре}$) и цистатина С ($СКФ_{цис}$). $СКФ_{кре}$ 60–89 мл/мин/1,73 м² интерпретировалась как снижение функции почек, менее 60 мл/мин/1,73 м² — как поражение органов-мишеней, более 115 мл/мин/1,73 м² — как гиперфльтрация вследствие внутривенной гипертензии. Микроальбуминурию оценивали в суточной пробе мочи, за пороговые принимали значения 30–300 мг / 24 ч.

Инструментальные методы диагностики включали эхокардиографию с доплерографией, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Эхокардиография проводилась с помощью ультразвукового аппарата EnVisor C (Philips, Голландия) датчиком частотой 3,5 МГц по стандартной методике и из стандартных доступов, при этом пациент в спокойном состоянии лежал на левом боку. Исследование выполнялось в М- и В-режиме с использованием непрерывно волнового, импульсного и цветного доплеров. Рассчитывался индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и индекс относительной толщины стенок (ИОТ), на основании которых определялся тип ремоделирования: нормальная геометрия ЛЖ — $ИММЛЖ \leq 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $\leq 95 \text{ г/м}^2$ у женщин, $ИОТ \leq 0,42$; концентрическое ремоделирование ЛЖ — $ИММЛЖ \leq 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $\leq 95 \text{ г/м}^2$ у женщин, $ИОТ > 0,42$; концентрическая гипертрофия ЛЖ — $ИММЛЖ > 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин, $ИОТ > 0,42$; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ — $ИММЛЖ > 125 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин, $ИОТ \leq 0,42$.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов проводилось на ультразвуковом аппарате EnVisor с линейным сканером для поверхностных исследований. Состояние сосудистой стенки изучалось в В-режиме, кровотока — с использованием импульсного и цветного доплеров. Оценивалась толщина комплекса «интима-медиа» (КИМ) сонных артерий в зонах каротидных бифуркаций и в области общих сонных артерий. За патологическое утолщение

КИМ принимались значения более 0,9 мм, о наличии бляшки свидетельствовала величина $КИМ \geq 1,5$ мм или наличие локального увеличения толщины КИМ на 0,5 мм или на 50 % по сравнению с окружающей толщиной КИМ.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$), номинальные данные — в виде относительных частот объектов исследования (%). Сравнение признаков независимых выборок проводили посредством двустороннего анализа двух долей. Нулевую статистическую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего обследовано 112 человек (81 мужчина и 31 женщина, средний возраст 34,7±3,2 года). В группе с ВНАД состояло 47 человек (возраст 33,1±7,5 года), в группе с АГ — 65 человек (возраст 36,4±6,6 года). Офисное АД у пациентов с ВНАД составило 132±10,4 мм рт. ст. (систолическое АД) и 85±8,5 мм рт. ст. (диастолическое АД), у больных с АГ — соответственно 143±14,7 и 90,8±10,9 мм рт. ст.

Наиболее частым фактором риска (ФР) у обследованных был избыточный вес или ожирение (64,6±8,6 %). Гиперхолестеринемия выявлена у 50,5±8,9 %. Наиболее часто встречалось повышение содержания ХС ЛПНП (45,7±9 %), увеличение содержания триглицеридов диагностировано у 38,9±8,8 % обследованных, снижение концентрации ХС ЛПВП — у 21,2±7,3 %. Гипергликемия выявлена у 30,8±8,2 % пациентов, гиперурикемия — у 42,6±8,8 %. Частота курения среди обследованных составила 30,1±8,2 %, в среднем индекс курения человека равнялся 10.

Сравнение групп ВНАД и АГ показало следующее. Избыточный вес и ожирение встречались у 56,5 % пациентов с ВНАД, при этом доля избыточного веса составила 32,6±12,1 %, а ожирения — 23,9±11,0 %; среди больных АГ таких людей было соответственно 70,3, 35,9 и 34,4 %. Статистически значимых различий по данному ФР между группами ВНАД и АГ не выявлено. Абдоминальное ожирение установлено у 23,9±11,0 % обследованных с ВНАД и у 25,4±10,9 % пациентов с АГ, $p = 0,90$. Повышение содержания ОХС крови наблюдалось у 33,3 % пациентов с ВНАД и у 65,2 % с АГ ($p = 0,002$), ХС ЛПНП — у 36,4±12,4 и 50,8±12,5 % соответственно ($p = 0,12$); снижение концентрации ХС ЛПВП выявлено у 25,0±11,2 % пациентов с ВНАД и у 18,3±7,4 % пациентов с АГ ($p = 0,37$); увеличение содержания триглицеридов в сыворотке крови диагностировано у 22,2±10,7 % пациентов с ВНАД и у половины

Таблица 1

Показатели состояния почек у обследованных пациентов, %

Показатель		Общая группа (n = 112)	Мужчины (n = 81)	Женщины (n = 31)	ВНАД	АГ
СКФ _{кре} , мл/мин/1,73 м ²	Более 115	10,3	10,6	10	15,2	7,1 [#]
	89–60	37,1	36,3	44,3	30,4	41,4 [#]
	Менее 60	—	—	—	—	—
СКФ _{чис} , мл/мин/1,73 м ²	Более 115	2,9	4,0	—	—	5,0
	89–60	60,0*	60,0	75,0	60,0	60,0
	Менее 60	20,0	24,0	12,5	13,3	25,0
СКФ _{кре/чис} , мл/мин/1,73 м ²	Более 115	—	—	—	—	—
	89–60	50,0	52,0	50,0	57,1	45,0
	Менее 60	2,9	4,0	—	—	5,0
Микроальбуминурия 30–300 мг/сут		1,4	1,7	—	—	2,0

Примечание. Здесь и в табл. 2 обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * — при расчете СКФ_{кре}, # — пациентов с ВНАД, ^ — мужчин.

Таблица 2

Частота ремоделирования миокарда ЛЖ и увеличения толщины КИМ у обследованных пациентов, %

Показатель	Общая группа (n = 107)	Мужчины (n = 78)	Женщины (n = 29)	ВНАД	АГ
Концентрическое ремоделирование	10,3	12,7	3,6 [^]	2,38	17 [#]
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	1,9	1,3	3,6	0	3,4
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ	9,35	5,06	21,43 [^]	9,5	8,6
Увеличение КИМ >0,9 мм	14,2	14,3	13,8	9,8	14,5

пациентов с АГ ($p = 0,002$). В группе с ВНАД гипергликемия натощак установлена у $26,1 \pm 11,3$ %, у пациентов с АГ — у $32,8 \pm 11,74$ % ($p = 0,49$). Повышение уровня мочевой кислоты выявлено у 32,1 % обследованных с ВНАД и у 53,6 % больных АГ ($p = 0,02$). В группе ВНАД курили $23,3 \pm 10,9$ % (средний индекс курящего человека 7,5), в группе АГ данный ФР отмечался у $36,0 \pm 12$ % ($p = 0,14$).

По результатам исследования установлены изменения, отражающие снижение функции почек (табл. 1). СКФ_{кре} в пределах 89–60 мл/мин/1,73 м² отмечалась у 37,1 % обследованных. Случаев снижения СКФ_{кре} менее 60 мл/мин/1,73 м² не выявлено. Гиперфильтрационные изменения со стороны почек обнаружены у 10,3 % обследованных (по расчету СКФ_{кре}). Средняя концентрация цистатина С в сыворотке крови обследованных составила 1168 нг/мл (1193,54 нг/мл — у мужчин и 1038,74 нг/мл — у женщин, $p = 0,09$). При расчете СКФ_{чис} выявлено на 23 % ($p = 0,02$) больше случаев снижения почечной функции в пределах 89–60 мл/мин/1,73 м², чем при расчете СКФ_{кре}, при этом выделена категория пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Микроальбуминурия

отмечалась только у лиц мужского пола. При сопоставлении показателей, отражающих состояние органов-мишеней (см. табл. 1), установлено, что у пациентов с ВНАД в 2 раза чаще ($p = 0,002$), чем у больных АГ, наблюдались гиперфильтрационные нарушения функции почек и на 11 % реже ($p < 0,05$) — небольшое снижение СКФ до 60 мл/мин. Среднее содержание цистатина С у пациентов с ВНАД и АГ было сопоставимо (1110,4 и 1208,7 нг/мл соответственно, $p = 0,25$). Снижение СКФ_{кре/чис} менее 60 мл/мин/1,73 м² выявлено только у пациентов с АГ. Только среди лиц с АГ диагностирована микроальбуминурия более 30 мг/сут.

Частота встречаемости маркеров кардиоваскулярного ремоделирования была невысокой (табл. 2), наименьшую частоту встречаемости имел концентрический тип гипертрофии ЛЖ. У мужчин чаще выявлялось концентрическое ремоделирование ($p = 0,04$), у женщин — эксцентрическая форма гипертрофии ЛЖ ($p = 0,01$). Среди обследованных пациентов молодого возраста диастолическая дисфункция диагностирована не была. При оценке лодыжечно-плечевого индекса патологических изменений данного по-

казателя не выявлено. Ремоделирование сосудистой стенки во всех случаях представлено увеличением толщины КИМ, статистически значимых различий между мужчинами и женщинами по данному признаку не обнаружено ($p = 0,94$). При сопоставлении частоты поражения сердца и сосудистой стенки среди лиц с ВНАД и АГ установлено, что концентрическое ремоделирование чаще встречалось у пациентов с АГ ($p = 0,02$), концентрический тип гипертрофии ЛЖ наблюдался только у пациентов с АГ, по частоте эксцентрической гипертрофии ЛЖ пациенты не отличались (см. табл. 2). Статистически значимых различий по увеличению толщины КИМ между пациентами с ВНАД и АГ не получено ($p = 0,48$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Предыдущие исследования показали, что ВНАД ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипертензии и кардиоваскулярных событий [6], связано с наличием гипертрофии левого желудочка и стойкой микроальбуминурии [7]. Хроническая болезнь почек (ХБП) является самостоятельным предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [8]. В нашем исследовании при использовании формулы СКД-ЕРІ, рассчитанной по креатинину, треть пациентов имели показатели СКФ в пределах 90–60 мл/мин/1,73 м², которые свидетельствовали о незначительно сниженной функции почек и более высоком риске развития ХБП; уменьшения СКФ до значений менее 60 мл/мин/1,73 м² не выявлено. Особого внимания заслуживает показатель СКФ, превышающий 115 мл/мин/1,73 м², который определен как гиперфилтрация, его частота составила 10,4 %. Гиперфилтрация, возникающая при АГ и ожирении, приводит как к адаптивным, так и к неадаптивным гломерулярным и канальцевым изменениям. Эти эффекты играют центральную роль в патогенезе клубочковых заболеваний, а ослабление гиперфилтрации является важной терапевтической мишенью [9].

В нашем исследовании гиперфилтрация чаще выявлялась у пациентов с ВНАД, а незначительное снижение почечной функции чаще отмечалось у лиц с АГ. Опубликованы данные о связи между почечной гиперперфузией и АГ у пациентов с ожирением, вторичных по отношению к повреждению гломерулярных капиллярных эндотелиальных клеток [10]. Предполагается, что клубочковая гиперфилтрация в течение длительного периода времени может привести к дальнейшему снижению СКФ и развитию сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Цистатин С является ингибитором цистеиновых протеиназ, предотвращает развитие атеросклероза в сосудистой стенке. При увеличении концентрации цистатина С в сыворотке крови снижается его содержание в стенке артерий, что положительно коррелирует с более высоким сердечно-сосудистым риском [12]. При сопоставлении содержания цистатина С у мужчин и женщин, а также в зависимости от уровня АД статистически достоверных различий в нашем исследовании получено не было. Однако при оценке функции почек с помощью формулы СКД-ЕРІ, рассчитанной по цистатину С, доля случаев снижения СКФ в пределах 89–60 мл/мин/1,73 м² была на 23 % больше, чем при расчете СКФ по уровню креатинина, у 20 % пациентов диагностировали снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Данные результаты согласуются с тем фактом, что цистатин С является более чувствительным маркером повреждения почек при АГ [13].

Микроальбуминурия как маркер ренальной эндотелиальной дисфункции и нарушения проницаемости клеточных мембран является предиктором неблагоприятного почечного и кардиоваскулярного прогноза. В нашем исследовании она выявлена у 1,4 % пациентов, из них все страдали АГ.

В нашем исследовании признаки ремоделирования ЛЖ обнаружены с различной частотой у пациентов с ВНАД и АГ. Согласно данным литературы наиболее частой формой кардиоваскулярного ремоделирования у лиц молодого возраста при АГ является концентрическое [4, 5]. Нами получены похожие результаты: при сравнении пациентов с АГ и пациентов с ВНАД получены статистически значимые различия в отношении преобладания частоты концентрического ремоделирования у пациентов с АГ. Связь между предгипертензией и аномальными геометрическими фигурами ЛЖ не ясна. В мета-анализе эхокардиографических исследований показано, что у лиц с ВНАД в отличие от нормотоников имеется более высокий риск концентрического ремоделирования ЛЖ (отношение шансов ОШ 1,89, 95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,70–2,10, $p < 0,001$), эксцентрической гипертрофии ЛЖ (ОШ 1,65, ДИ 1,40–1,90, $p < 0,001$) и концентрической гипертрофии ЛЖ (ОШ 2,09, ДИ 1,50–3,00, $p < 0,001$) [14]. Нами концентрический тип гипертрофии ЛЖ не был диагностирован, но выявлены пациенты с эксцентрическим типом ремоделирования ЛЖ, который чаще встречался у женщин. Полученные результаты позволяют предположить, что данная компенсаторная реакция миокарда ЛЖ

связана не с повышением АД, а с высокой частотой кардиометаболических ФР, характерных для женского пола.

У пациентов, принимавших участие в нашем исследовании, не было диагностировано клинически выраженного атеросклероза сосудов брахиоцефальной области. Частота субклинического атеросклероза у пациентов с ВНАД и АГ была сопоставима. Таким образом, толщину КИМ более 0,9, но менее 1,5 мм можно расценивать не как поражение органа, обусловленное гипертензией, а как критерий более высокого кардиоваскулярного риска у пациентов, имеющих повышенное АД. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, показавших ассоциацию ВНАД с увеличением толщины КИМ сонных артерий [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц молодого возраста с ВНАД и АГ наблюдается сопоставимая встречаемость основных кардиоваскулярных факторов риска, за исключением большей частоты дислипидемии и гиперурикемии у больных АГ. Пациенты молодого возраста с ВНАД имеют признаки поражения органов, опосредованного гипертензией. Если у молодых лиц с ВНАД чаще отмечаются гиперфилтратационные изменения со стороны почек, то для пациентов с АГ более характерно снижение функции почек. Процессы ремоделирования со стороны сердца и сосудов чаще выявляются у пациентов с АГ. Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, свидетельствуют о необходимости ранней диагностики ВНАД и АГ (в том числе при бессимптомном течении) у пациентов молодого возраста, проведения комплексного обследования с целью оценки опосредованного гипертензией состояния органов, разработки целенаправленной профилактической и/или терапевтической стратегии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2014. № 10. С. 4–12.
2. Ефремова Ю.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Систем. гипертензии. 2017. Т. 14, № 1. С. 6–11.
3. Фомина И.Г., Гаврилова Е.Н., Дьякова Т.А. и др. Роль нарушений почечной гемодинамики на ранних стадиях артериальной гипертензии у молодых больных // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2005. Т. 4, № 3, Ч. 1. С. 24–28.
4. Мохаммедали П.К., Юртаева В.Р., Сафарова А.Ф. и др. Ремоделирование миокарда и диастолическая функция у молодых мужчин с артериальной гипертензией // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2010. Т. 9, № 4. С. 36–40.
5. Cuspidi C., Sala C., Tadic M. et al. High-normal blood pressure and abnormal left ventricular geometric patterns: a meta-analysis // J. Hypertens. 2019. Vol. 37, N 7. P. 1312–1319.
6. Hadaegh F., Hasheminia M., Abdi H. Prehypertension tsunami: A decade follow-up of an Iranian adult population // PLoS One. 2015. Vol. 10, N 10. P. 412.
7. Li Y. A meta-analysis on prehypertension and chronic kidney disease // PLoS One. 2016. Vol. 11, N 6. ID e0156575.
8. Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Систем. гипертензии. 2015. Т. 12, № 3. С. 19–24.
9. Chagnac A., Zingerman B., Rozen-Zvi B. et al. Consequences of glomerular hyperfiltration: The role of physical forces in the pathogenesis of chronic kidney disease in diabetes and obesity // Nephron. 2019. Vol. 143, N 1. P. 38–42.
10. Lee J., Kim H.J., Cho B. et al. Abdominal adipose tissue was associated with glomerular hyperfiltration among non-diabetic and normotensive adults with a normal body mass index // PLoS One. 2015. Vol. 10. ID e0141364.
11. Yoo K.D., Yoon H.J., Hwang S.S. et al. Different association between renal hyperfiltration and mortality by sex // Nephrology (Carlton). 2017. Vol. 22. P. 804–810.
12. Шулькина С.Г., Смирнова Е.Н. Диагностическое значение Цистатина С и Коолагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением // Артериал. гипертензия. 2017. Т. 23, № 6. С. 552–560.
13. Wali U., Hussain M.M., Wali N. et al. Comparison of serum levels of Cystatin C and traditional renal biomarkers for the early detection of pre-hypertensive nephropathy // J. Pak. Med. Assoc. 2019. Vol. 69, N 3. P. 313–319.
14. Osaki T., Satoh M., Tanaka F. et al. Value of a cystatin C-based estimated glomerular filtration rate for cardiovascular assessment in a general Japanese population: Results from the Iwate Tohoku Medical Megabank Project // J. Epidemiol. 2019. Vol. 25. ID E20180274.
15. Myrdal A., Gan L.M., Osika W. et al. Increased intima thickness of the radial artery in individuals with prehypertension and hypertension // Atherosclerosis. 2010. Vol. 209, N 1. P. 147–151.
16. Ynaba Y., Chen J., Bergmann S. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts – coronary artery disease events: a meta-analysis // Atherosclerosis. 2012. Vol. 220, N 1. P. 128–133.

STATE OF TARGET ORGANS IN YOUNG PEOPLE
WITH HIGH-NORMAL ARTERIAL PRESSURE
AND UNTREATED ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

O.N. Antropova¹, I.V. Osipova¹, S.B. Silkina¹, I.L. Markina¹, T.L. Smyshlyaeva², T.V. Meshkova³

¹*Altai State Medical University of Minzdrav of Russia
656038, Barnaul, Lenin ave., 40*

²*Diagnostic Center of Altai Krai
656000, Barnaul, Komsomolsky ave., 75a*

³*Regional Clinical Hospital.
656024, Barnaul, Lyapidevskogo str., 1*

Objective of the study was to assess hypertension-mediated organ condition in young people with high normal blood pressure (HNBP) and with hypertension. **Material and methods.** The study included 112 patients with HNBP or hypertension, aged 25–44. The glomerular filtration rate (eGFR) was estimated according to the CKD-EPI formula for serum creatinine (eGFR_{cre}) and cystatin C content. Microalbuminuria was established in a daily urine sample. Patients underwent echocardiography and dopplerography examination, duplex scanning of the brachiocephalic arteries. **Results.** eGFR_{cre} in the range of 89–60 ml/min/1.73 m² was observed in 37.1 % patients. There were no cases of a decrease eGFR_{cre} less than 60 ml/min/1.73 m². Renal hyperfiltration (eGFR_{cre}) was detected in 10.3 % examined persons. eGFR by cystatin C content allowed to determine 23 % ($p = 0.02$) more cases of decreased renal function within 89–60 ml/min/1.73 m², than eGFR_{cre}. Also, patients with eGFR less than 60 ml/min/1.73 m² were identified. Renal hyperfiltration was found to be 2 times more ($p = 0.002$) in patients with HNBP than in patients with hypertension, and frequency of decreasing eGFR below 60 ml/min/1.73 m² was 11 % less ($p < 0.050$). Microalbuminuria more than 30 mg/day was detected only in patients with hypertension. It was found concentric remodeling was more common in patients with hypertension ($p = 0.02$), a concentric type of left ventricular hypertrophy was detected only in patients with hypertension, patients did not differ in the frequency of eccentric left ventricular hypertrophy. Patients with HNBP and arterial hypertension had a comparable frequency of increasing arterial thickness. **Conclusion.** Young patients with high normal blood pressure have signs of organ damage, often hyperfiltration and an increase in the thickness of arteries. Revealed changes indicate the need to identify this category of people and develop preventive and/or therapeutic practices.

Keywords: prehypertension, target organ damage, high normal blood pressure.

*Статья поступила 5 ноября 2019 г.
Принята к печати 1 декабря 2019 г.*

**СОМАТИЧЕСКИЙ МОЗАИЦИЗМ
И СТРУКТУРНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЕНА *GBP3* ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ**
**А.А. Слепцов¹, М.С. Назаренко^{1,2}, А.В. Зайцева², А.Н. Казанцев³, Н.Н. Бурков³,
О.Л. Барбараш³, В.П. Пузырев^{1,2}**

¹*НИИ медицинской генетики ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10*

²*ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

³*ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6*

Цель исследования заключалась в сравнительном анализе вариаций по числу копий участков ДНК (CNV) в гене *GBP3* в лейкоцитах и артериях пациентов с каротидным атеросклерозом. Материалом послужили парные образцы крови и атеросклеротические бляшки сонных артерий, полученные от пациентов с каротидным атеросклерозом ($n = 94$). Оценка CNV выполнялась с помощью цифровой капельной ПЦР. Показано, что у пациентов с каротидным атеросклерозом частота CNV в гене *GBP3* в лейкоцитах крови составляет 44 %. CNV-делеция в гомозиготном состоянии выявлена у 5 (5,3 %) пациентов, а в гетерозиготном — у 36 (38,3 %). CNV-амплификация в том же регионе идентифицирована у одного больного. Соматический мозаицизм при сравнении образцов ДНК тканей атеросклеротической бляшки и лейкоцитов периферической крови обнаружен у 12 (13 %) пациентов. Мозаичные CNV-делеции преобладали в лейкоцитах периферической крови, в то время как CNV-амплификации — напротив, в атеросклеротических бляшках. Соматический мозаицизм по гену *GBP3* при атеросклерозе широко представлен и имеет различное соотношение клонов, несущих тот или иной тип CNV по гену *GBP3*.

Ключевые слова: вариации числа копий участков ДНК, атеросклероз, *GBP3*, цифровая капельная ПЦР, соматический мозаицизм.

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой широкий спектр патологий, среди которых наибольшую медико-социальную значимость имеют ишемическая болезнь сердца

(ИБС) и острые сосудистые события (инфаркт миокарда и инсульт). В основе их развития главным образом лежит атеросклеротическое поражение артерий. Несмотря на значительные

Слепцов Алексей Анатольевич — канд. мед. наук, м.н.с. лаборатории популяционной генетики, e-mail: alexei.sleptcov@medgenetics.ru

Назаренко Мария Сергеевна — д-р мед. наук, рук. лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБНУ РАН; асс. кафедры медицинской генетики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru

Зайцева Анна Владимировна — студентка 5-го курса медико-биологического факультета, e-mail: zaitseval6101996@yandex.ru

Казанцев Антон Николаевич — врач-сердечно-сосудистый хирург нейрохирургического отделения, e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Бурков Николай Николаевич — канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург нейрохирургического отделения, e-mail: burkovn79@mail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна — д-р мед. наук, проф., директор, e-mail: olb61@mail.ru

Пузырев Валерий Павлович — д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр академии наук», зав. кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: p.valery@medgenetics.ru

успехи в проведении исследований ассоциаций между однонуклеотидным полиморфизмом (SNP) и фенотипами (эндофенотипами) атеросклероза, в данной области по-прежнему наблюдается значительный пробел, связанный с *missing heritability*, т. е. одних SNP недостаточно для объяснения наследуемости данной патологии. Появление новых технологий расширило границы понимания структурной вариабельности генома, из которых наиболее перспективными, в плане раскрытия данного феномена, являются вариации числа копий участков ДНК (copy number variation, CNV).

Изменения структуры генома в виде однократного или многократного удвоения (дупликации, амплификации) или, напротив, удаления (делеции) определенного участка ДНК, размеры которых могут варьировать в широких диапазонах — от нескольких нуклеотидов до нескольких миллионов пар оснований, классифицируются как вариации по числу копий участков ДНК (CNV). С точки зрения влияния на фенотип выделяют как патологические структурные вариации, так и нейтральные. В ряде работ показана ассоциация CNV с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, ИБС, инфарктом миокарда [1–4]. Однако результаты работ неоднозначны, так как исследования проведены в разных популяциях с использованием неединообразного дизайна и методических подходов для идентификации CNV.

В предыдущих работах нашего исследовательского коллектива показано, что у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом идентифицирована CNV в области гена гуанилат-связывающего белка 3 (*GBP3*) [5]. Причем у одного пациента наблюдался соматический мозаицизм: CNV-делеция обнаружена только в образцах ДНК атеросклеротической бляшки (АТБ).

Белковый продукт гена *GBP3* принадлежит к семейству гуанилат-связывающих белков, функция которых заключается в защите от вирусных и бактериальных инфекций [6]. Экспрессия кодирующих их генов происходит в ответ на выделение интерферонов. Однонуклеотидный полиморфизм rs17433780:A > G (Cys > Arg) в гене *GBP3* ранее показал ассоциацию с увеличением толщины комплекса «интима–медиа» сонных артерий [7]. Гуанилат-связывающие белки, включая *GBP3*, могут участвовать в активации макрофагов при атеросклерозе. Увеличение экспрессии гена *Gbp3* выявлено в пенистых клетках АТБ синуса аорты на поздних стадиях патологического процесса у мышей с генотипом apoE^{-/-}, находящихся на «западной» диете в течение 14 недель [8].

Соматический мозаицизм CNV является распространенным феноменом и найден во многих тканях, включая сердечно-сосудистую систему [5, 9], однако его связь с атеросклерозом неясна. В связи с этим цель настоящего исследования заключалась в оценке соматического мозаицизма вариаций числа копий участков ДНК гена *GBP3* в лейкоцитах и артериях у пациентов с каротидным атеросклерозом с помощью цифровой капельной ПЦР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу включено 94 пациента с выраженным атеросклерозом каротидных артерий (70 мужчин и 24 женщины) славянского происхождения. Средний возраст индивидов составил $65 \pm 3,6$ года. Все пациенты имели ИБС, абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию и гиперхолестеринемию. У 38 (34 %) лиц был сахарный диабет 2-го типа. Формирование выборок и клиническая характеристика больных проходили на базе ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово). Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Данное исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово) и НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (г. Томск).

Биоптаты АТБ получены при проведении каротидной эндартерэктомии, выполненной по поводу стеноза сонных артерий >70 %. Ткани замораживались и хранились в жидком азоте. Лейкоциты периферической крови взяты от тех же пациентов до операции.

ДНК из образцов выделяли с использованием стандартной фенол-хлороформной экстракции [10]. Оценка качества и концентрации ДНК выполнена на спектрофотометре NanoDrop 8000 (Thermo Fisher Scientific, США), а также при электрофорезе в 1%-м агарозном геле. ДНК доводилась до рабочей концентрации 20 нг/мкл в IDTE-буфере с повторной перепроверкой качества ДНК в 1%-м агарозном геле. CNV в гене *GBP3* идентифицировали с помощью капельной цифровой ПЦР (ddPCR) на приборе QX200 Droplet Digital PCR System (Bio-Rad, США), согласно протоколу производителя. До проведения ПЦР ДНК обрабатывалась ферментом рестрикции MboII (NEB) 1 е.а. на 1 мкг ДНК при 37 °С в течение одного часа. Для реакции использовался TaqMan-зонд Hs03382083_cn (Thermo Fisher Scientific) на 7 интрон гена (коорди-

наты Chr1:89012376, сборка генома GRCh38). В качестве внутреннего контроля использовался TaqMan-зонд RNase P Copy Number Reference Assay (Thermo Fisher Scientific).

Данные ddPCR проанализированы с использованием программного обеспечения QuantaSoft версии 1.7.4: измерена доля положительных капель и вычислено количество копий ДНК на каплю на основе распределения Пуассона, который с точностью оценивает 95%-й доверительный интервал (ДИ) для каждой капли. В норме регистрируются две копии CNV (1,75–2,25). Гомозиготы по CNV-делеции определялись при отсутствии сигналов с TaqMan-зонда на CNV в гене *GBP3*, но при наличии сигналов с RNase P. Гетерозиготная CNV-делеция принималась при наличии 1 копии (в диапазоне 1,75–2,25), CNV-амплификация – при наличии более 2,35 копии. Среднее число капель на образец составило 18000 ± 2000 , среднее число положительных капель – 7000 ± 3000 . Все полученные сигналы не имели эффекта «дождя».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании обнаружена высокая вариабельность CNV в гене *GBP3* (табл. 1). Так, частота CNV-делеции в образцах ДНК лейкоцитов периферической крови (ЛПК) у больных составила 44 % ($n = 41$), из них в гомозиготном состоянии с 0 копиями – 5,3 % ($n = 5$), в гетерозиготном состоянии с одной копией – 38,3 % ($n = 36$). Кроме того, у одного больного в ЛПК обнаружена CNV-амплификация с тремя копиями гена *GBP3*. С другой стороны, у данного пациента не было сходной CNV-амплификации в образцах ДНК атеросклеротических бляшек. В целом частота CNV в образцах ДНК АТБ и ЛПК не различается. Так, частота CNV-делеции в гомозиготном состоянии в АТБ и ЛПК составляет 36,2 и 38,2 % соответственно ($n = 34$; $p > 0,05$).

Оценка количества копий является приближенной, т. е. с установкой пороговых значений для округления до целого числа копий, однако, принимая во внимание абсолютную квантифика-

цию цифровой ПЦР, данным методом можно оценить и мозаичные формы CNV [11, 12]. Соматический мозаицизм по образцам ДНК между ЛПК и АТБ, обнаруженный у 12 (13 %) пациентов, можно разделить на 7 групп (рис. 1, 2). В группе А обозначен пациент с CNV-амплификацией в гене *GBP3* только в ЛПК, уровень мозаицизма составляет 72 %, т. е. в 18 % клеток крови отсутствует 3-я копия анализируемого региона CNV гена *GBP3* либо гена в целом. Не исключено, что высокий показатель копий на клетку ЛПК указывает на клональный гематопоез. В группе Б два пациента с CNV-делецией в гене *GBP3* в 34–35 % клеток АТБ. В группе В три пациента, у которых, напротив, наблюдалась CNV-амплификация в АТБ, доля мозаичных клонов составила 59, 28 и 39 % соответственно.

В группе Г обозначен пациент с неопределенным уровнем CNV в пределах двух и более копий предположительно с низкой числом мозаичных клонов (26 и 19 % соответственно) в обеих тканях, преимущественно в ЛПК. Большее количество мозаичных клонов с CNV-амплификацией у пациента в группе Д (34 % для ЛПК и 50 % для АТБ). Кроме того, выявлены случаи с разнополярным соотношением CNV, т. е. CNV-делеция в части клонов ЛПК и CNV-амплификация в части клеток АТБ. Так, в группе Е два пациента с CNV-делецией в 29 и 26 % клонов ЛПК, в то время как в АТБ выявлены, напротив, как норма, так и CNV-амплификация в 38 % клеток АТБ. В ином случае, как в группе Ж, два пациента имеют очевидную CNV-делецию, однако лишь в 65 и 69 % клеток ЛПК, тогда как в АТБ наблюдается как CNV-амплификация в 25 % клеток АТБ, так и норма.

Сравнительный анализ частоты и структуры CNV по гену *GBP3* со структурными вариантами, представленными в базе данных DGV, показал отличие как по частоте, так и по структуре (рис. 3). Однако в ряде работ продемонстрированы сходные частоты CNV-делеции у индивидов в некоторых азиатских и европейских популяциях [13, 14].

Таблица 1

Частота CNV в хромосомном субсегменте 1p22.2 (*GBP3*) в лейкоцитах и артериях у пациентов с каротидным атеросклерозом, n (%)

Тип ткани	Количество копий (диапазон) CNV (%)				Всего
	0 (0–0,5) копий	1 (0,51–1,5) копия	2 (1,51–2,5) копии	3 (2,51–3,5) копии	
ЛПК	5 (5,3)	36 (38,3)	52 (55,3)	1 (1,1)	94 (100)
АТБ сонных артерий	5 (5,3)	34 (36,2)	55 (58,5)	0 (0)	94 (100)

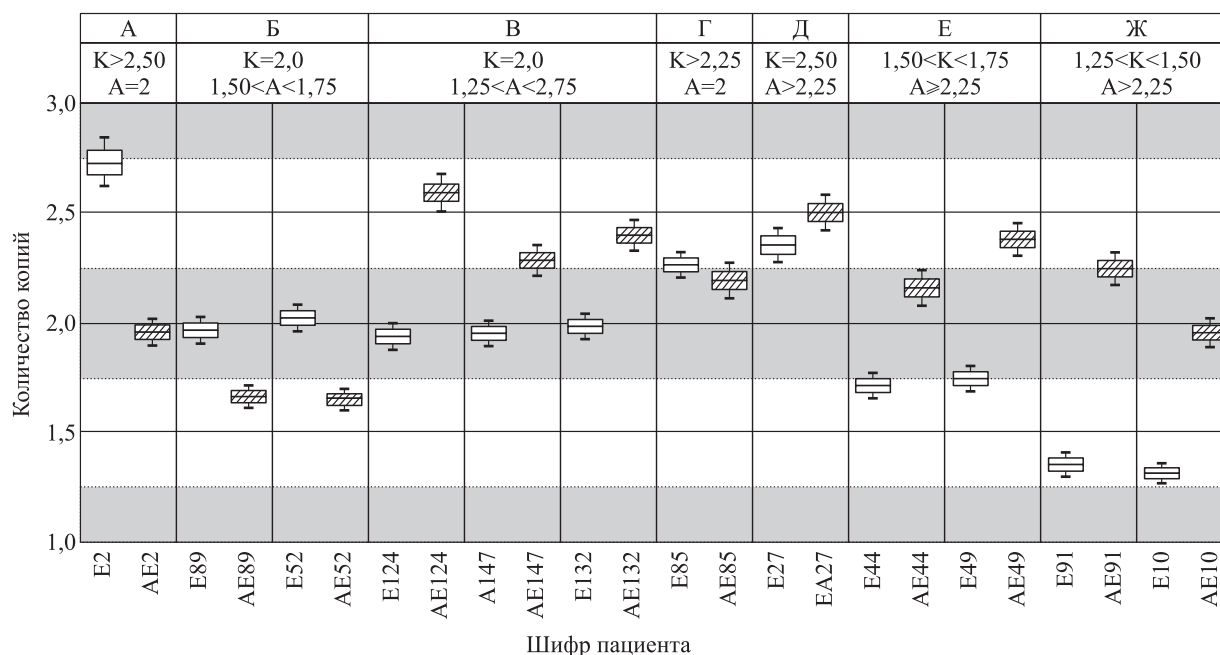


Рис. 1. Попарное сравнение CNV в хромосомном субсегменте 1p22.2 (*GBP3*) в ЛПК и АТБ каротидных артерий у пациентов. Белый «ящик с усами» — количество копий в образцах ЛПК, закрашенный — в образцах АТБ того же пациента. Закрашенное поле — интервал детекции копий CNV ($\pm 0,25$). Описание групп (А–Ж) в тексте

Оценка распространенности CNV в гене *GBP3* в различных популяциях представляется перспективной задачей, однако не менее актуальным является и анализ функциональной значимости данного варианта в различных тканях организма в норме и при патологии, поскольку белковый продукт гена *GBP3* экспрессируется повсеместно [6].

На модельных животных показано, что у мышей с генотипом *apoE^{-/-}*, получавших «западную» диету с высоким содержанием жиров, наблюдается повышенная экспрессия генов *Gbp2*, *Gbp3*, *Gbp5*, *Gbp6* и *Gbp7* в пенистых клетках [8], а под действием окисленных липопротеинов низкой плотности в их макрофагах возрастает экспрессия белков *Gbp3* и *Gbp6*. Предполагается, что подобный метаболический стимул может инициировать индукцию гуанилат-связывающих белков в организме. Однако механизм связи данных белков с атерогенезом остается невыясненным.

Для установления происхождения соматического мозаицизма недостаточно идентифицировать CNV в исследуемых тканях. Так, например, оно может происходить и непосредственно в клетках крови, тогда можно говорить о клональном гематопозе [15]. С другой стороны, CNV-делеция только в одной из тканей может свидетельствовать и о потере гетерозиготности (loss of

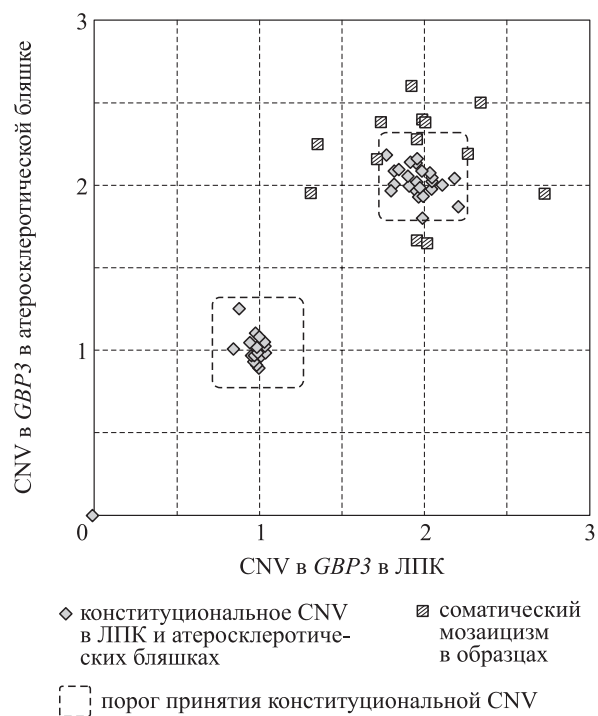


Рис. 2. Соотношение результатов ddPCR CNV гена *GBP3* в ЛПК и АТБ. В закрашенном квадрате соматические CNV

№	CNV ID ^(a)	Координаты CNV ^(b)		Размер CNV ^(b)	Частота CNV (%)			PubMed ID ^(g)
		Начало	Конец		Всего ^(г)	CNV-амп. ^(д)	CNV-дел. ^(e)	
1	^(з)	89009027	89013384	4,36	94	1 (1)	36 (38)	^(з)
2	dgv55n67	89010510	89012942	2,43	31	0 (0)	11 (35)	20364138
3	esv3586751	89010247	89012930	2,68	2504	0 (0)	865 (35)	21293372
4	esv2667765	89010225	89012941	2,72	1151	0 (0)	324 (28)	23128226
5	esv2714551	89010106	89012914	2,81	96	0 (0)	21 (22)	23290073
6	dgv62e212	89009426	89012283	2,86	873	0 (0)	16 (2)	25503493
7	dgv362n54	89011229	89012749	1,52	17421	0 (0)	137 (1)	21841781
8	dgv361n54	89011229	89012655	1,43	17421	2 (0)	0 (0)	21841781
9	dgv363n54	89011781	89012749	0,97	17421	0 (0)	78 (0)	21841781
10	esv22437	89010756	89012843	2,11	40	37 (93)	0 (0)	19812545
11	esv3565560	89009956	89013002	3,07	767	0 (0)	1 (0)	23714750
12	nsv10361	89010060	89013363	3,30	51	26 (84)	0 (0)	18304495
13	nsv546785	88994245	89010744	16,50	17421	0 (0)	1 (0)	21841781
14	nsv546786	89010744	89012749	2,01	17421	0 (0)	19 (0)	21841781
15	nsv546793	89011781	89013290	1,51	17421	0 (0)	1 (0)	21841781
16	nsv546794	89011781	89014075	2,30	17421	0 (0)	1 (0)	21841781
17	nsv946055	89010812	89014409	3,60	97	10 (10)	0 (0)	23825009
18	nsv819062	89010401	89013391	2,99	2	1 (50)	0 (0)	19587683
19	nsv1071104	89010116	89013117	3,00	1	0 (0)	1 (100)	25765185
20	nsv820541	89010510	89012942	2,43	1	0 (0)	1 (100)	20802225

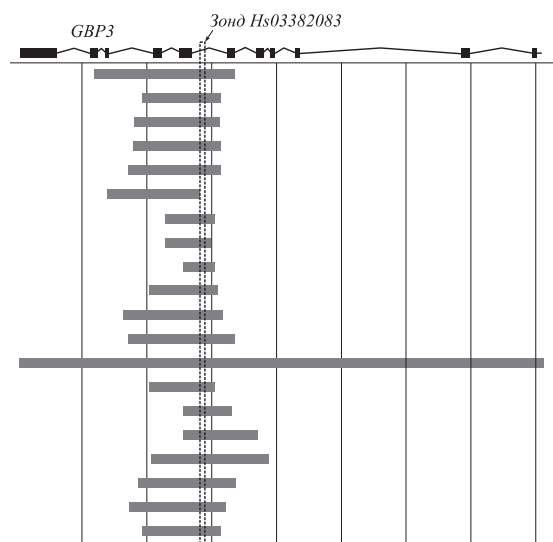


Рис. 3. Частоты CNV в области 7-го интрона гена *GBP3* в работах, представленных в базе данных по геномным вариациям (DGV, поиск выполнен 19 ноября 2019 г.), по сравнению с полученными в ходе настоящего исследования. а – координаты согласно сборке генома hg37; б – CNV ID – идентификационный номер CNV; в – размер CNV, тыс. п.о.; г – всего исследованных человек; д – CNV-амплификация; е – CNV-делеции; ж – идентификационный номер источника в базе данных PubMed; з – CNV, идентифицированная в настоящем исследовании

heterozygosity). В настоящем исследовании мы идентифицировали различные варианты соматического мозаицизма при атеросклерозе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соматический мозаицизм по гену *GBP3* при атеросклерозе широко представлен и имеет различное соотношение клонов, несущих тот или иной тип CNV по гену *GBP3*. Мозаичные CNV-делеции преимущественно преобладают в ЛПК, в то время как CNV-амплификации – напротив, в АТБ. Не исключено, что в контексте соматического мозаицизма различные CNV в гене *GBP3* могут быть связаны с атерогенезом и/или с особенностями его течения. В перспективе определение структуры CNV и механизмов связи модифицированных тем самым изоформ *GBP3* с течением атеросклероза является актуальным.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Shia W.-C., Ku T.H., Tsao Y.M. et al. Genetic copy number variants in myocardial infarction patients with hyperlipidemia // BMC Genomics. 2011. Vol. 12, Suppl 3. P. S23.
- Marques F.Z., Prestes P.R., Pinheiro L.B. et al. Measurement of absolute copy number variation reveals association with essential hypertension // BMC Med. Genomics. 2014. Vol. 7. P. 44.
- Boon-Peng H., Mat Jusoh J.A., Marshall C.R. et al. Rare copy number variants identified suggest the regulating pathways in hypertension-related left ventricular hypertrophy // PLoS One. 2016. Vol. 11, N 3. P. e0148755.
- Glessner J.T. et al. CNV association of diverse clinical phenotypes from eMERGE reveals novel disease biology underlying cardiovascular disease // Int. J. Cardiol. 2019. doi: DOI10.1016/j.ijcard.2019.07.058
- Nazarenko M.S., Sleptcov A.A., Lebedev I.N. et al. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. P. 41268.
- Tretina K., Park E.S., Maminska A., MacMicking J.D. Interferon-induced guanylate-binding proteins: Guardians of host defense in health and disease // J. Exp. Med. 2019. Vol. 216, N 3. P. 482–500.
- Xie G., Myint P.K., Voora D. et al. Genome-wide association study on progression of carotid artery intima media thickness over 10 years in a Chinese cohort // Atherosclerosis. 2015. Vol. 243, N 1. P. 30–37.
- Goo Y.-H., Son S.H., Yechoor V.K., Paul A. Transcriptional profiling of foam cells reveals induction of guanylate-binding proteins following Western diet acceleration of atherosclerosis in the absence of global changes in inflammation // J. Am. Heart Assoc. Vol. 5, N 4. P. e002663.
- Forsberg L.A., Gisselsson D., Dumanski J.P. Mosaicism in health and disease – clones picking up speed // Nat. Rev. Genet. 2017. Vol. 18, N 2. P. 128–142.
- Sambrook J., Russell D.W. Molecular cloning. A laboratory manual. 3 vol. N.Y.: Cold Spring Harbor, 2001.
- Zhou B., Haney M.S., Zhu X. et al. Detection and quantification of mosaic genomic DNA variation in

- primary somatic tissues using ddPCR: Analysis of mosaic transposable-element insertions, copy-number variants, and single-nucleotide variants // *Methods Mol. Biol.* 2018. Vol. 1768. P. 173–190.
12. Fujiki K., Shirahige K., Kaur M. et al. Mosaic ratio quantification of isochromosome 12p in Pallister-Killian syndrome using droplet digital PCR // *Mol. Genet. Genomic Med.* 2016. Vol. 4, N 3. P. 257–261.
13. Mills R.E., Walter K., Stewart C. et al. Mapping copy number variation by population-scale genome sequencing // *Nature*. 2011. Vol. 470, N 7332. P. 59–65.
14. Park H., Kim J.I., Ju Y.S. et al. Discovery of common Asian copy number variants using integrated high-resolution array CGH and massively parallel DNA sequencing // *Nat. Genet.* 2010. Vol. 42, N 5. P. 400–405.
15. Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S. et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes // *Blood*. 2015. Vol. 126, N 1. P. 9–16.

SOMATIC MOSAICISM AND STRUCTURAL VARIABILITY OF GBP3 GENE IN ATHEROSCLEROSIS

A.A. Sleptsov¹, M.S. Nazarenko^{1,2}, A.V. Zaitseva², A.N. Kazantsev³, N.N. Burkov³,
O.L. Barbarash³, V.P. Puzyrev^{1,2}

¹*Research Institute of Medical Genetics of Tomsk National Research Medical Center of RAS
634050, Tomsk, Naberezhnaya reki Ushayky, 10*

²*Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
634050, Tomsk, Moskovsky path, 2*

³*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6*

The goal of the study was to analyze copy number variation (CNV) in the GBP3 gene between white blood cells and atherosclerotic plaques of patients with carotid atherosclerosis. The material was both blood samples and atherosclerotic plaques obtained from the same patients with carotid atherosclerosis ($n = 94$). Assessment of CNV was performed using digital droplet PCR. As a result, it was shown that among 94 patients with carotid atherosclerosis, the CNV frequency was 44 % in the GBP3 gene in leukocytes. Deletion was detected in 5 (5.3 %) patients, and loss in 36 (38.3 %) patients. The gain was identified in one patient. Somatic mosaicism was found in 12 (13 %) of patients, comparing DNA samples of atherosclerotic plaque tissue and white blood cells from the same patients. Mosaic copy number losses predominantly were detected in white blood cells, in contrast mosaic copy number gains were identified in atherosclerotic plaques. Somatic mosaicism of the GBP3 gene is widespread in atherosclerosis. Different ratio of mosaic clones carrying certain type of CNV in GBP3 gene is presented.

Keywords: copy number variation, atherosclerosis, GBP3, ddPCR, somatic mosaicism.

*Статья поступила 21 октября 2019 г.
Принята к печати 15 декабря 2019 г.*

ПИТАНИЕ И ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА У ПОДРОСТКОВ В КОНТЕКСТЕ РАННЕЙ ПРОФИЛАКТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Д.В. Денисова, И.П. Березовикова, А.К. Кунцевич, Л.В. Щербакова, Т.И. Батлук

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

Цель исследования — оценка питания подростков г. Новосибирска в целом и в группах с нормальной и избыточной массой тела. **Материал и методы.** В апреле—мае 2019 г. проведено одномоментное (кросс-секционное) популяционное обследование случайной репрезентативной выборки школьников 14–18 лет обоего пола ($n = 612$): 249 мальчиков (40,9 %), 360 девочек (59,1 %). В программу обследования входили опрос по стандартной анкете, антропометрия, определение содержания липидов крови, оценка фактического питания методом 24-часового воспроизведения. Диетологические анкеты получены от 537 подростков, они и были включены в дальнейший анализ. **Результаты.** Выявлены нарушения в структуре питания как в исследуемой выборке подростков в целом, так и в группе мальчиков и девочек с избыточной массой тела и ожирением. Квоты энергии жира в целом, насыщенных жирных кислот, легкоусвояемых сахаров превышают рекомендуемые уровни. Содержание пищевых волокон ниже рекомендуемого уровня более чем в 2 раза. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди подростков г. Новосибирска составила 21,1 % у мальчиков и 14,4 % у девочек. По основным показателям пищевой ценности рациона питания различий между группами подростков обоего пола с недостаточной, нормальной и избыточной массой тела и ожирением не установлено. **Заключение.** Полученные результаты показывают, что в оптимизации питания нуждаются подростки как с избыточной массой тела и ожирением, так и с нормальными показателями физического развития.

Ключевые слова: подростки 14–18 лет, фактическое питание, избыточная масса тела, ожирение.

Рост распространенности избыточного веса — одного из ведущих факторов риска атеросклероз-ассоциированных хронических заболеваний — является важнейшей проблемой в современном обществе не только у взрослых, но и у подростков. Подростковый возраст является периодом формирования базы будущего здоровья, социальной жизни. Негативные привычки, закрепляемые на этом этапе развития, являются в последующем платформой повышения риска развития хронических неинфекционных заболеваний, включая сердечно-сосудистые [1]. Пита-

ние считается одним из наиболее модифицируемых факторов, влияющих на уровни предикторов атеросклероза (нарушения липидного профиля, избыточная масса тела, повышенное артериальное давление, гипергликемия и др.), поэтому на его изучение и коррекцию направлены усилия как медицинской науки, так и практических врачей различных специальностей. Тенденции современного питания молодого поколения — это быстрое питание, увеличение питания вне дома, в большей степени в предприятиях фастфуда. Неправильные пище-

Денисова Диана Вахтанговна — д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории профилактической медицины, руководитель Центра здоровья подростков, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Березовикова Ирина Павловна — д-р биол. наук, проф., в.н.с., научно-инновационный отдел

Кунцевич Александр Константинович — канд. биол. наук, с.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: akkun2006@rambler.ru

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

Батлук Татьяна Ивановна — аспирант

вые привычки, ведущие к снижению потребления витаминов, минеральных веществ, пищевых волокон, повышению вклада жиров и легкоусвояемых углеводов в общую энергию рациона, способствуют повышению распространенности избыточной массы тела и ожирения среди подростков [2]. По данным отдельных эпидемиологических исследований, в Российской Федерации встречаемость избыточной массы тела у детей в разных регионах России составляет от 5,5 до 11,8 %, а ожирением страдают около 5,5 % детей, проживающих в сельской местности, и 8,5 % городских детей [3].

В связи с этим изучение характера питания у подростков в целом, а также в группах с избыточной массой тела и ожирением является актуальным для определения направления профилактических мероприятий среди молодого поколения.

Целью настоящего исследования является оценка питания подростков г. Новосибирска в целом и в группах с нормальной и избыточной массой тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — многолетний мониторинг сердечно-сосудистых факторов риска и некоторых других показателей здоровья у подростков Новосибирска. Из 20 школ одного из районов города методом случайных чисел отобрано 6 средних общеобразовательных школ, в которых каждые 5 лет проводится обследование учащихся 8–11 классов. В 2019 г. проведен очередной популяционный скрининг репрезентативной выборки подростков 14–18 лет. Обследовано 612 человек (41,2 % мальчиков), отклик составил 78 %. Диетологические анкеты получены от 537 подростков, они и были включены в данное исследование.

Проведение скрининга согласовывалось с местными органами здравоохранения и образования в форме соответствующего приказа. Во время скрининга все дети подписывали информированное согласие на обследование, такое же информированное согласие получено от их родителей. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины (НИИТПМ).

Программа обследования подростков включала опрос по стандартной анкете (паспортные данные, вопросы о курении и физической активности), 2-кратное измерение артериального давления anerоидным сфигмоманометром, антропометрию (рост, масса тела, окружности груди, талии и бедер), изучение фактического питания методом суточного воспроизведения с

применением восковых моделей блюд с известным весом и объемом, сбор семейного анамнеза методом почтового опроса родителей.

Рост измеряли с помощью вертикального ростомера в положении стоя без обуви с точностью до 0,5 см. Для измерения массы тела использовали выверенные рычажные медицинские весы, массу тела регистрировали с точностью до 100 г. Для анализа был использован индекс массы тела (ИМТ) = масса тела (кг) / рост (м²), который оценивался с помощью критериев IOTF (International Obesity Task Force), используемых во многих международных исследованиях массы тела у детей и подростков. Расчет критериев IOTF проводился по компьютерной программе, разработанной Т. Cole с соавт. [4]. На основании этих расчетов выделено 5 весовых категорий: дефицит веса, нормальная масса тела, избыточная масса тела, ожирение, экстремальное ожирение. Для анализа, учитывая очень низкую распространенность ожирения и экстремального ожирения в исследуемой выборке подростков, эти группы были объединены с группой избыточной массы тела.

Величину основного обмена (ВОО) вычисляли по формуле, предложенной экспертами FAO/WHO/ONU [5]. Сбор диетологических данных осуществлялся с помощью стандартной анкеты «Суточная диетическая форма», разработанной специалистами лаборатории питания Государственного научно-исследовательского Центра профилактической медицины МЗ РФ для популяционных исследований фактического питания в России [6]. В суточных рационах рассчитывали содержание белка (животного и растительного), общего жира (в том числе насыщенных (НасЖК), мононенасыщенных (МНЖК) и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК)), углеводов (в том числе сахара), а также энергетическую ценность (ЭЦ) рациона с процентным вкладом энергии указанных нутриентов. Для получения указанных данных использована программа, разработанная в НИИТПМ (канд. биол. наук Е.Г. Вережкин), и таблицы химического состава пищевых продуктов [7].

При проведении статистической обработки результатов для каждой переменной определяли среднее значение (M), доверительный интервал при 95%-м уровне надежности. Различия между средними значениями количественных переменных оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA). Для множественного сравнения переменных применяли апостериорные тесты (критерий Фишера наименьшей значимой разности, поправку Бонферрони). Проверку гипотез проводили для уровня вероятности 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты среднесуточного потребления пищевых веществ и энергии подростками г. Новосибирска представлены в табл. 1.

В первую очередь обращает на себя внимание сниженное по сравнению с рекомендуемыми нормами абсолютное потребление всех пищевых веществ и, соответственно, низкая ЭЦ рационов питания. У мальчиков средняя потребляемая энергия ниже рекомендуемой для данного возраста на 37 %, у девочек — на 47 %. Следует подчеркнуть, что метод 24-часового воспроизведения питания недооценивает общее потребление энергии и пищевых веществ, что признано экспертами [8]. Вместе с тем выявлены нарушения в структуре потребляемой энергии. Для юношей и девушек 14–18 лет характерна высокая доля жира (более 30 % энергии), насыщенных жирных кислот (более 10 % энергии), сахара (более 10 % энергии). Доля животного белка в общем количестве превышает рекомендуемые для данного возраста значения — 60 %. Квота энергии белка также превышает

рекомендуемые уровни. Исследователи показывают, что превышение уровня энергии белка более 15 % общей энергии рациона в период роста и развития способствует повышению риска ожирения [9].

Содержание пищевых волокон ниже рекомендуемого уровня более чем в 2 раза как у мальчиков, так и у девочек. Эти нарушения, наряду с низким содержанием пищевых волокон в рационе, даже на фоне низкой ЭЦ рациона, являются факторами, способствующими развитию сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний [10]. Тем не менее на фоне такого питания распространенность избыточной массы тела и ожирения среди подростков г. Новосибирска достаточно высока. Для юношей она составляет 21,1 %, у девушек — 14,4 %. Число юношей с нормальной массой тела составило 66,7 %, девушек — 71,7 %. Недостаточная масса тела установлена у 11,1 % юношей и 13,9 % девушек.

В табл. 2 представлены результаты изучения питания в группах с недостаточной, нормаль-

Таблица 1

Фактическое питание подростков (М, 95 % ДИ)

Пищевые вещества и энергия	Мальчики, <i>n</i> = 207		Девочки, <i>n</i> = 330	
	Фактическое потребление	Рекомендуемое потребление	Фактическое потребление	Рекомендуемое потребление
Белки, всего, г	75,3 (69,3–81,2)	87	53,5 (50,7–56,2)	75
В том числе:				
животные, г	52,4 (47,2–57,6)			
растительные, г	22,4 (21,1–23,8)			
Доля животного белка, %	65,5 (62,6–68,4)	60	69,7 (67,1–72,3)	60
Жиры, всего, г	73,0 (66,3–79,7)	97	51,6 (48,7–54,6)	83
В том числе:				
НасЖК	26,7 (24,2–29,2)		19,2 (18,0–20,4)	
МНЖК	28,0 (25,1–30,9)		18,8 (17,5–20,1)	
ПНЖК	10,5 (9,4–11,6)		8,4 (7,5–9,2)	
Углеводы, всего, г	219,3 (206,1–232,5)	428	159,3 (151,7–166,9)	363
В том числе сахар, г	52,7 (46,5–59,0)		38,7 (34,8–42,5)	
Пищевые волокна, г	9,5 (8,7–10,4)	20	7,8 (7,3–8,3)	20
ЭЦ, ккал	1835,1 (1721,1–1949,1)	2900	1315,7 (1261,1–1369,4)	2500
Доля энергии, %				
белков	16,6 (15,8–17,4)	12	16,6 (15,9–17,2)	12
жиров	34,6 (33,1–36,1)	30	34,5 (33,4–35,7)	30
НасЖК	12,6 (11,9–13,3)	<10	11,2 (10,2–12,2)	<10
МНЖК	13,1 (12,3–13,8)		12,8 (12,3–13,4)	
ПНЖК	5,1 (4,7–5,4)		5,7 (5,2–6,2)	
углеводов	48,8 (47,2–50,5)		48,9 (47,6–50,1)	
сахара	11,2 (10,0–12,3)	<10	11,1 (10,2–12,2)	<10

ной и избыточной массой тела и ожирением. По основным показателям пищевой ценности рациона питания различий между группами подростков с недостаточной, нормальной и из-

быточной массой тела и ожирением как у юношей, так и у девушек не установлено. Вместе с тем ЭЦ рационов в группе с избыточной массой тела и ожирением ниже, чем в других группах.

Таблица 2

Фактическое питание подростков в зависимости от массы тела, М (95 % ДИ)

Пищевые вещества и энергия	Весовые категории					
	Дефицит веса		Нормальная масса тела		Избыточная масса тела и ожирение	
	Мальчики, n = 24	Девочки, n = 41	Мальчики, n = 144	Девочки, n = 242	Мальчики, n = 36	Девочки, n = 47
Белки, всего, г	69,2 (53,8–84,7)	59,6 (51,7–67,4)	78,1 (70,3–85,8)	53,0 (49,7–56,2)	68,7 (58,2–79,2)	50,7 (43,7–57,7)
В том числе:						
животные, г	47,4 (33,0–61,7)	43,2 (36,5–49,9)	53,5 (46,8–60,2)	38,4 (35,4–41,4)	51,4 (41,3–61,5)	37,1 (30,6–43,5)
растительные, г	22,0 (19,1–25,3)	17,1 (14,8–19,4)	23,5 (21,8–25,2)	16,2 (15,2–17,2)	13,2 (15,9–22,4)	14,8 (12,9–16,6)
Жиры всего, г	64,8 (52,4–77,2)	62,3 (52,1–72,5)	78,1 (69,1–87,0)	51,3 (48,0–54,7)	61,1 (50,8–71,3)	43,8* (36,8–50,8)
В том числе:						
НасЖК, г	23,4 (18,8–28,1)	23,2 (18,5–27,8)	28,2 (24,9–31,5)	19,3 (17,9–20,6)	23,6 (18,8–28,4)	15,6 (13,1 – 18,2)*
МНЖК, г	24,0 (18,3–29,6)	22,8 (18,6–27,0)	30,5 (26,5–34,4)	18,8 (17,3–20,3)	22,1 (18,0–26,2)	15,3 (12,6–17,9)
ПНЖК, г	10,0 (7,7–12,3)	9,8 (7,8–11,8)	11,2 (9,8–12,6)	8,2 (7,1–9,3)	8,5 (6,9–10,2)	7,8 (5,6–9,9)
Углеводы, всего, г	210,0 (178,5–241,6)	167,2 (145,0–189,5)	231,5 (215,3–247,7)	160,6 (151,7–169,5)	181,5** (149,9–213,0)	145,5 (125,7–165,3)
В том числе сахар, г	50,2 (35,1–65,3)	43,0 (32,6–53,4)	57,2 (49,3–65,1)	38,9 (34,5–43,4)	38,4 (24,6–52,1)	33,3 (21,5–45,1)
Пищевые волокна, г	9,3 (6,7–11,6)	7,8 (6,5–9,1)	9,8 (8,8–10,9)	7,9 (7,3–8,4)	8,5 (6,2–10,7)	7,2 (6,1–8,4)
ЭЦ, ккал	1700,6 (1458,8–1942,5)	1467,9 (1293,3–1642,5)	1940,9 (1792,4–2089,4)	1316,5 (1255,5–1377,6)	1550,1** (1346,2–1754,1)	1179,1* (1038,3–1319,8)
Доля энергии, %						
белков	16,4 (14,1–18,7)	16,9 (15,1–18,8)	16,0 (15,2–16,9)	16,3 (15,6–17,1)	18,6** (16,1–21,2)	17,6 (15,8–19,5)
жиров	33,6 (30,0–37,1)	37,1 (33,6–40,5)	34,7 (32,9–36,6)	34,5 (33,1–35,8)	35,3 (31,4–39,1)	33,6 (29,7–35,5)
НасЖК	12,1 (10,5–13,6)	13,3 (11,8–14,9)	12,5 (11,7–13,4)	12,9 (12,3–13,6)	13,3 (11,3–15,2)	11,8 (10,5–13,2)
МНЖК	12,1 (10,3–13,6)	13,3 (11,7–14,9)	13,4 (12,5–14,3)	12,4 (11,8–13,0)	12,8 (11,0–14,5)	11,3 (10,1–12,4)
ПНЖК	5,5 (4,2–6,7)	6,3 (4,9–7,7)	5,1 (4,7–5,6)	5,6 (5,0–6,2)	5,2 (4,4–5,9)	5,7 (4,5–6,8)
углеводов	50,0 (45,4–54,6)	45,9 (42,7–49,2)	49,2 (47,3–51,2)	49,2 (47,7–50,7)	46,1 (41,7–50,6)	49,8 (46,5–53,0)
сахара	11,6 (8,5–14,7)	11,2 (8,8–13,6)	11,7 (10,3–13,2)	11,3 (10,2–12,5)	8,8 (6,2–11,5)	10,4 (7,7–13,1)

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – детей с дефицитом веса, ** – детей с нормальной массой тела (поправка Бонферрони).

У юношей это снижение обусловлено меньшим потреблением углеводов, а у девушек — жиров, по сравнению с подростками с недостаточной и нормальной массой тела.

Факт уменьшения потребления энергии у подростков с избыточной массой тела и ожирением, с одной стороны, можно объяснить тем, что они начинают придерживаться диетических рекомендаций и ограничивать свое питание. С другой стороны, одной из проблем анализа питания в эпидемиологических популяционных исследованиях является занижение поступления энергии [11]. У лиц с избыточной массой тела и ожирением, как у взрослых, так и у подростков, эта заниженная оценка распространена больше, чем у лиц с нормальной массой тела [12]. В нашем исследовании у 97 % подростков отношение ЭЦ к величине основного обмена было менее 1,35, что расценивается как недооценка энергии [13].

Несмотря на низкую ЭЦ рационов, у подростков с избыточной массой тела и ожирением, так же как и у всех остальных обследованных, выявлены нарушения структуры потребляемой энергии. В первую очередь, это высокая доля потребляемого жира. При рекомендуемом уровне вклада энергии жира в общую ЭЦ рациона не более 30 % [8], у 61,1 % юношей и 51,1 % девушек с избыточной массой тела и ожирением данная величина превысила это значение. Квота энергии жира, превышающая 10 %, у юношей представлена в 61,1 % случаев, а у девушек — в 59,6 %. Энергия добавленного сахара была больше 10 % у 33,6 % юношей и у 36,2 % девушек. Отмечена высокая квота животного белка в его общем потреблении: 72,6 % (64,8–80,3) и 69,8 % (63,9–75,8) у юношей и девушек соответственно. При этом потребление белка на килограмм массы тела ниже безопасных уровней, рекомендованных ВОЗ: 0,85 (0,72–0,98) г/кг и 0,71 (0,61–0,80) для юношей и девушек соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характер питания подростков 14–18 лет в целом характеризуется несбалансированностью потребления основных пищевых веществ и энергии. У мальчиков и девочек с избыточным весом выявлено превышение квот энергии жира, насыщенных жирных кислот, добавленного сахара, белка в общей энергии рациона. На этом фоне отмечается низкое содержание сложных углеводов, растительного белка, пищевых волокон.

Полученные результаты показывают, что в оптимизации питания нуждаются как подростки с избыточной массой тела и ожирением, так

и с нормальными показателями физического развития.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа поддержана грантом РФФИ 19-013-00800 «Многолетняя динамика избыточной массы тела среди молодых россиян: оценка вклада генетических, поведенческих и социально-экономических факторов в рост распространенности ожирения в России».

ЛИТЕРАТУРА

1. **Dhobale R.V. et al.** A study of food fads and overweight in adolescents from an urban area // *Int. J. Community Med. Public Health*. 2016. Vol. 3, N 4. P. 813–817.
2. **Denisova D.V., Malyutina S.K., Zavyalova L.G., Voevoda M.I.** Time trends of overweight in different age groups of Russian/Siberian population // *European Journal of Public Health*. 2017. Vol. 27, Suppl. 3. ID cxx186.325
3. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика, 2015. 136 с.
4. **Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M. et al.** Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey// *BMJ*. 2000. Vol. 320. ID 1240.
5. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. WHO Tech. Rep. Ser. #724. 1985. 206 p.
6. Способ оценки индивидуального потребления пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания. Методические рекомендации. М.: ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2016. 36 с.
7. Химический состав российских продуктов питания / Ред. И.М. Скурихин, В.А. Тутельян. М.: ДеЛи принт, 2002. 236 с.
8. Dietary Assessment: A resource guide to method selection and application in low resource settings. Rome: FAO, 2018. 172 p.
9. **Hornell A., Lagstrom H., Lande B. et al.** Protein intake from 0 to 18 years of age and its relation to health: A systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations // *Food Nutr. Res*. 2013. Vol. 57. ID 21083.
10. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO Study Group. WHO Tech. Rep. Ser. #916. Geneva: WHO, 2003. 160 p.
11. **Mirmiran P.** Under-reporting of energy intake affects estimates of nutrition intakes // *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2016. Vol. 15, N 4. P. 459–464.
12. **Bel-Serrat S., Julián-Almárcegui C., González-Gross M. et al.** Correlates of dietary energy misreporting among European adolescents: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) study // *Br. J. Nutr*. 2016. Vol. 115, N 8. P. 1439–1452.
13. **Goldberg G.R., Black A.E., Jebb S.A.** Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-reporting // *Eur. J. Clin. Nutr*. 1991. Vol. 45, N 12. P. 569–581.

NUTRITION AND OVERWEIGHT IN ADOLESCENTS
IN THE CONTEXT OF EARLY PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS

D.V. Denisova, I.P. Berezovikova, A.K. Kuntsevich, L.V. Shcherbakova, T.I. Batluk

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

Objective of the study was assessment of nutrition of adolescents in Novosibirsk as a whole and in groups with normal weight and overweight. **Material and methods.** In April–May 2019, a cross-sectional population survey was conducted on a random representative sample of schoolchildren aged 14–18 years of both sexes, 612 people were examined: 249 boys (40.9 %), 360 girls (59.1 %). Diet recall was taken in 537 persons. The survey program included a standard questionnaire, anthropometry, examination of blood lipids, and an assessment of diet using 24-hour dietary recall (537 persons). **Results.** Disturbances in the structure of nutrition were revealed both in the studied sample of adolescents in general, and in the group of boys and girls with overweight and obesity. Quotas of fat energy in general, saturated fatty acids, easily digestible sugars exceed recommended levels. The fiber content was below the recommended level by more than 2 times. The prevalence of overweight and obesity among adolescents in Novosibirsk was 21.1 % in boys and 14.4 % in girls. According to the main indicators of the nutritional value of the diet, differences between groups of adolescents of both sexes with underweight, normal, overweight and obesity have not been established. **Conclusions.** The results show that both adolescents with overweight and obesity, as well as with normal indicators of physical development, need to optimize nutrition.

Keywords: adolescents 14–18 years old, nutrition, overweight, obesity.

*Статья поступила 28 ноября 2019 г.
Принята к печати 4 декабря 2019 г.*

ОСОБЕННОСТИ АТЕРОГЕННЫХ ДИСЛИПИДЕМИЙ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ ПРИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЕ ТЕЛА И ОЖИРЕНИИ

С.В. Мустафина, Д.В. Денисова, В.И. Алферова, В.С. Шрамко, Л.В. Щербакова

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

Цель исследования – изучить распространенность избыточной массы тела и ожирения среди подростков и выявить особенности дислипидемий при этой патологии. **Материал и методы.** В одномоментном (кросс-секционном) популяционном исследовании случайной репрезентативной выборки школьников 14–18 лет обоего пола в 2019 г. обследовано 612 человек: 249 мальчиков (40,9 %) и 363 девочки (59,1 %). В программу обследования входили опрос по стандартной анкете, антропометрия и определение содержания липидов в крови. **Результаты.** Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди подростков г. Новосибирска в 2019 г. составила 17,5 %: 22,1 % у мальчиков (избыточная масса тела – 16,8 %, ожирение – 3,6 %, крайняя степень ожирения – 1,7 %) и 14,4 % у девочек (избыточная масса тела – 11,9 %, ожирение – 1,9 %, крайняя степень ожирения – 0,6 %). Дефицит массы тела чаще регистрировался у девочек, а избыточная масса тела и ожирение – у мальчиков. У мальчиков с избыточным весом достоверно чаще выявлялись гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности (гиперХС ЛПНП), гипохолестеринемия липопротеинов высокой плотности, чем в группе с нормальной массой тела. У девочек с избыточным весом достоверно чаще распространены гиперХС ЛПНП, чем у девочек с нормальной массой тела. **Вывод.** У мальчиков чаще регистрировались избыточная масса тела и ожирение, а их липидный профиль крови имел более атерогенный характер, чем у девочек.

Ключевые слова: подростки, избыточная масса тела, ожирение, дислипидемии.

Атеросклероз в настоящее время является одной из наиболее приоритетных и социально значимых проблем медицины. Проявления атеросклероза многолики и привлекают внимание специалистов различных областей медицинской науки: терапевтов, кардиологов, эндокринологов, хирургов, врачей общей практики, а также педиатров. Особенно актуальным на сегодня-

шний день представляется взгляд на проблему атеросклероза со стороны педиатрии, так как многочисленными исследованиями показано, что гипер- и дислипидемии (ДЛП), которые являются основными факторами развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, зачастую возникают еще в подростковом возрасте [1–3]. Атерогенные ДЛП

Мустафина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4716-876X>, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Денисова Диана Вахтанговна – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории профилактической медицины, руководитель Центра здоровья подростков, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Алферова Влада Игоревна – ординатор, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1645-5523>, e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Шрамко Виктория Сергеевна – зав. отделением клинко-биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний клиники «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН» младший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0436-2549>, e-mail: Nosova@211.ru, Shramko-90@inbox.ru

Щербакова Лилия Валерьевна – с.н.с. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, e-mail: 9584792@mail.ru

также являются компонентом метаболического синдрома. По данным эпидемиологических исследований в последние десятилетия отмечается рост частоты ожирения и избыточной массы тела среди населения развитых стран, в том числе среди подростков и молодых людей [4], что может влиять на характер и структуру атерогенных дислипидемий и требует анализа современного состояния проблемы для разработки стратегических подходов к профилактике и лечению.

ДИЗАЙН И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — одномоментное (кросс-секционное) популяционное обследование случайной репрезентативной выборки школьников 14–18 лет обоего пола. В 2019 г. проведен скрининг подростков — учащихся средних общеобразовательных школ. Из 20 школ одного из районов Новосибирска методом случайных чисел отобрано 6 школ, в которых проведено сплошное обследование учащихся 8–11 классов. Обследовано 612 человек (41,2 % мальчиков).

Программа обследования подростков включала опрос по стандартной анкете (паспортные данные, вопросы о курении и физической активности), 2-кратное измерение артериального давления анероидным сфигмоманометром, антропометрию (рост, масса тела, окружности груди, талии и бедер, толщина кожной складки на плече и под лопаткой), изучение фактического питания методом суточного воспроизведения с применением восковых моделей блюд с известным весом и объемом, сбор семейного анамнеза методом почтового опроса родителей, биохимический анализ крови на липидный профиль крови. У трех человек кровь не взята по техническим причинам, поэтому они не были включены в дальнейший анализ.

Проведение скрининга согласовывалось с местными органами здравоохранения и образования в форме соответствующего приказа. Во время скрининга все дети подписывали инфор-

мированное согласие на обследование, такое же информированное согласие на обследование ребенка получено от их родителей. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины (НИИТПМ).

Кровь для биохимических исследований забирали вакутейнерами в утренние часы путем венопункции после 12-часового голодания. Содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическими методами на автоанализаторе LabSystem FP-901 (LabSystem, Финляндия) с использованием стандартных реактивов. Концентрацию ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле Friedwald [5]: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ХС ЛПОНП})$; $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/5$.

Для выявления гиперлипидемий использованы международные критерии National Cholesterol Education Program (NCEP-peds) 1992 г. [6] (табл. 1), обычно применяемые в популяционных исследованиях детей и подростков (более современных общепринятых «детских» критериев пока нет). ГипоХС ЛПВП и гипертриглицеридемию (гиперТГ), отсутствующие в классификации NCEP-peds, регистрировали с использованием референсных оценок Американской кардиологической ассоциации для детей и подростков [1]: соответственно, при уровне ХС ЛПВП ≤ 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) и при концентрации ТГ ≥ 150 мг/дл (1,69 ммоль/л).

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по формуле: $\text{масса тела} / \text{рост}^2$ (кг/м²). Весовой статус подростков оценивался с помощью критериев IOTF (International Obesity Task Force), экстраполированных из взрослых дефиниций избыточной массы тела ($25 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$) и ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Согласно этим критериям, ИМТ детей до 18 лет делятся на 5 категорий с учетом возраста и пола с помощью компьютерной программы: дефицит веса, нормальная масса тела, избыточная масса тела, ожирение, экстремальное ожирение [7].

Таблица 1

Критерии гиперлипидемий National Cholesterol Education Program [6]

Уровень	Содержание ОХС		Содержание ХС ЛПНП	
	мг/дл	ммоль/л	мг/дл	ммоль/л
Высокий (> 95-го перцентиля)	≥ 200	$\geq 5,2$	≥ 130	$\geq 3,4$
Пограничный (75-й–95-й перцентили)	170–199	4,4–5,1	110–129	2,8–3,3
Оптимальный (< 75-го перцентиля)	< 170	< 4,4	< 110	< 2,8

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$), номинальные данные — в виде относительных частот объектов исследования ($n, \%$). Оценку различий средних значений количественных переменных проводили посредством однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA). Для сравнения частот качественных признаков применяли критерий χ^2 . Проверку гипотез проводили для уровня вероятности 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследовано 609 человек (249 мальчиков (40,9 %) и 360 девочек (59,1 %)). Основные характеристики изучаемой выборки представлены в табл. 2. ИМТ составил в среднем 21,1 кг/м² без гендерных различий. Средние показатели липидного профиля крови также по полу не различались. Средние значения артериального давления были выше у мальчиков (см. табл. 2).

Избыточная масса тела и ожирение выявлены у 17,5 % обследованных, дефицит массы

тела — у 12,9 %. Распространенность избыточной массы тела составила 16,8 % среди мальчиков и 11,9 % среди девочек. Ожирение встречалось у 3,6 % мальчиков и у 1,9 % девочек. Крайняя степень ожирения отмечалась у 1,7 % мальчиков и у 0,6 % девочек. У мальчиков частота избыточного веса в целом регистрировалась в 1,5 раза чаще, чем у девочек: 22,1 и 14,4 % соответственно, $p = 0,03$. Обращает на себя внимание, что доля подростков с дефицитом массы тела составила 12,9 % (табл. 3).

Проанализировано содержание липидов крови у подростков с различной массой тела. С увеличением ИМТ отмечается рост концентрации проатерогенных липидов крови. У подростков с избыточной массой тела и ожирением уровень ОХС достигает пограничного значения и значительно выше, чем у лиц с дефицитом массы тела (табл. 4). Обнаружено, что у лиц с избыточным весом содержание ТГ достоверно выше, чем у обследованных с нормальной массой тела и недостатком массы тела. Уровень ХС ЛПВП был более низким в группе с избыточной массой тела и ожирением, но находился в пределах ре-

Таблица 2

Показатели липидного профиля крови, артериального давления и ИМТ у подростков 14–18 лет

Параметр	Мальчики, $n = 249$	Девочки, $n = 360$	p
ИМТ, кг/м ²	21,23±4,21	21,01±3,41	0,249
Содержание ОХС, ммоль/л (мг/дл)	3,9±0,8 (151,22±29,09)	4,5±0,8 (172,79±29,39)	0,625
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л (мг/дл)	2,2±0,7 (85,63±25,69)	2,5±0,7 (94,09±27,81)	0,731
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л (мг/дл)	1,34±0,4 (51,77±13,59)	1,65±0,4 (63,82±14,62)	0,773
Содержание ТГ, ммоль/л (мг/дл)	0,78±0,3 (69,08±30,01)	0,75±0,3 (66,37±30,42)	0,808
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	120,21±11,98	112,64±9,10	<0,0001
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	74,91±7,61	72,13±5,84	0,007

Таблица 3

Весовые категории по критериям IOTF у подростков 14–18 лет

Группа	Мальчики		Девочки		p
	n	%	n	%	
Дефицит массы тела	28	11,3	50	13,9	0,338
Нормальная масса тела	168	66,6	258	71,7	0,267
Избыточная масса тела	41	16,8	43	11,9	0,112
Ожирение	9	3,6	7	1,9	0,205
Крайняя степень ожирения	3	1,7	2	0,6	0,383
Избыточный вес (сумма избыточной массы тела, ожирения и крайней степени ожирения)	53	22,1	52	14,4	0,03
Итого	249	100	360	100	

Таблица 4

Содержание липидов крови в зависимости от весовой категории у подростков 14–18 лет

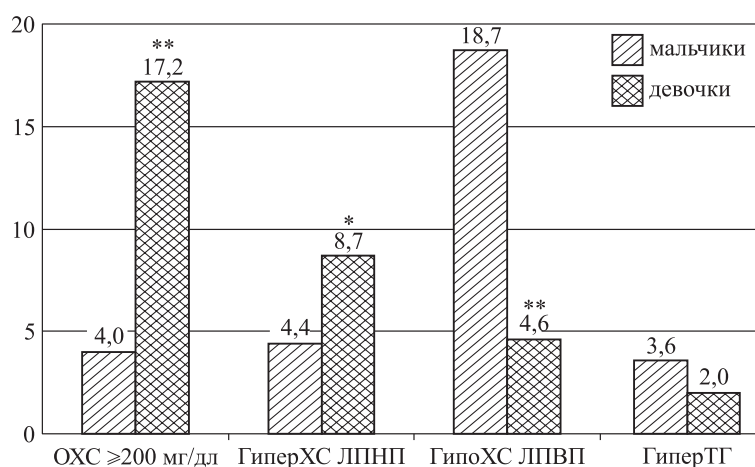
Содержание липида, ммоль/л (мг/дл)	Дефицит массы тела	Нормальный вес	Избыточная масса тела и ожирение	$P_{1/2}$	$P_{1/3}$	$P_{2/3}$
	1	2	3			
	Мальчики					
ОХС	3,6±0,8 (139,5±29,2)	3,9±0,7 (149,8±26,6)	4,2±0,9 (161,1±33,5)	0,077	0,001	0,008
ТГ	0,6±0,1 (55,9±13,0)	0,7±0,3 (65,3±25,8)	1,0±0,5 (88,0±39,5)	0,107	<0,0001	<0,0001
ХС ЛПВП	1,3±0,3 (50,01±12,1)	1,4±0,4 (53,2±13,6)	1,2±0,4 (48,2±13,7)	0,259	0,544	0,019
ХС ЛПНП	2,0±0,6 (78,2±24,3)	2,2±0,6 (83,6±23,5)	2,5±0,8 (96,1±30,1)	0,299	0,003	0,002
	Девочки					
ОХС	4,3±0,7 (167,5±26,3)	4,5±0,8 (173,3±29,9)	4,5±0,8 (175,6±29,4)	0,213	0,173	0,610
ТГ	0,7±0,2 (58,8±16,1)	0,7±0,3 (65,3±29,1)	0,9±0,5 (79,2±42,1)	0,167	0,001	0,003
ХС ЛПВП	1,7±0,3 (67,3±12,9)	1,6±0,4 (64,5±14,7)	1,5±0,4 (57,2±14,2)	0,215	0,001	0,001
ХС ЛПНП	2,3±0,6 (86,7±27,3)	2,5±0,6 (94,2±27,3)	2,7±0,7 (100,6±29,5)	0,081	0,012	0,135

ференсных значений. Концентрация ХС ЛПНП была больше в группе с максимальной массой тела, но не превышала оптимальных уровней для этого возраста. У девочек с избыточным весом в отличие от мальчиков выявлены более высокие средние значения ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП (см. табл. 4).

Распространенность ДЛП у подростков представлена на рисунке. Уровень ОХС, превышаю-

щий 200 мг/дл, у девочек встречается в 4,3 раза чаще, чем у мальчиков, частота гипоХС ЛПВП – в 4 раза реже ($p < 0,001$ в обоих случаях). Повышенное содержание ХС ЛПНП распространено в 2 раза чаще у девочек, чем у мальчиков ($p = 0,023$). Частота гиперТГ не имела значимых гендерных различий.

У мальчиков с избыточной массой тела и ожирением распространенность гиперХС ЛПНП



Распространенность дислипидемий у подростков 14–18 лет, %; отличие от величины соответствующего показателя мальчиков статистически значимо: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,001$

Таблица 5

Частота дислипидемий в зависимости от весовой категории у подростков

Вид ДЛП	Недостаточная масса тела		Нормальный вес		Избыточная масса тела и ожирение		$P_{1/2}$	$P_{1/3}$	$P_{2/3}$
	1		2		3				
	n	%	n	%	n	%			
Мальчики									
Содержание ОХС ≥ 200 мг/дл	1	3,6	4	2,4	3	5,7	0,595	0,681	0,295
ГиперХС ЛПНП	1	3,6	4	2,4	5	9,4	0,716	0,025	0,341
ГипоХС ЛПВП	5	17,9	25	14,9	17	32,1	0,686	0,175	0,006
ГиперТГ	0	0	3	1,8	6	11,3	—	—	0,002
Девочки									
Содержание ОХС ≥ 200 мг/дл	4	8,2	43	17,2	11	22,0	0,113	0,058	0,421
ГиперХС ЛПНП	2	4,1	19	7,6	8	16,0	0,379	0,052	0,059
ГипоХС ЛПВП	0	0	12	4,8	4	8,0	—	—	0,367
ГиперТГ	0	0	4	6,0	3	6,0	—	—	0,062

оказалась достоверно выше, чем в группе с недостаточной массой тела ($p = 0,025$). ГипоХС ЛПВП и гиперТГ также чаще выявлялись у мальчиков с избыточной массой тела и ожирением, чем в группе с нормальной массой тела ($p = 0,006$ и $p = 0,002$ соответственно). В выборке девочек не найдено значимых изменений содержания липидов крови при изменении категорий веса, хотя имелись тенденции к росту распространенности ДЛП с увеличением массы тела, за исключением гиперТГ. Таким образом, у мальчиков с избыточным весом достоверно чаще распространены гиперТГ, гиперХС ЛПНП, гипоХС ЛПВП, у девочек выявлены только подобные тенденции (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность избыточной массы тела и ожирения составила 22,1 % среди мальчиков (избыточная масса тела — 16,8 %, ожирение — 3,6 %, крайняя степень ожирения — 1,7 %) и 14,4 % у девочек (избыток массы тела — 11,9 %, ожирение — 1,9 %, крайняя степень ожирения — 0,6 %). Дефицит массы тела чаще регистрировался у девочек, а избыточный вес — у мальчиков.

По данным результатов многолетних популяционных исследований, проводимых с 1989 г. в НИИТПМ, распространенность избыточной массы тела (критерии IOTF) с 1989 по 1999 г. снизилась у мальчиков в 2,7 раза, у девочек — в 3,2 раза, к 2003 г. ее частота вновь увеличилась, в большей степени — среди мальчиков [3].

В Воронеже в 2017 г. [8] обследовано 169 мальчиков и 177 девочек 12–16 лет, основная масса подростков (47,1 %) имела нормальное значение ИМТ, у 23,4 % подростков отмечен дефицит массы тела, а у 29,5 % — избыточный вес или ожирение. Гендерный подход к анализу результатов не выявил существенных различий между мальчиками и девочками, имеющими гармоничное сочетание веса и роста (48,5 и 45,7 % соответственно), однако раскрыл другие особенности, а именно: дефицит массы тела более выражен у девочек, чем у мальчиков (27,1 и 18,3 % случаев соответственно), тогда как избыточная масса тела чаще регистрировалась у мальчиков (33,2 и 18,3 % случаев соответственно), что соответствует полученным нами данным. В Иркутской области методом выборки обследовано 95 подростков 14–17 лет ($15,09 \pm 0,08$ года), из них 47 (49,5 %) мальчиков и 48 (50,5 %) девочек; среди мальчиков ожирение встречалось в 10,0 % случаев, среди девочек — в 9,4 % [9]. На территории Краснодарского края в ходе исследования осмотрено 6000 детей 10–17 лет — учащихся средних общеобразовательных школ; избыточный вес выявлен у 11,3 % (избыточная масса тела — 6,3 %, ожирение — 5,0 %), причем у мальчиков в 1,5 раза чаще, чем у девочек. Интересен тот факт, что у мальчиков избыточная масса тела и ожирение имели одинаковую частоту, а у девочек избыточная масса тела регистрировалась практически в 2 раза чаще ожирения [10]. В Санкт-Петербурге обследовано 4618 детей (47,8 % мальчиков) от 7 до 17 лет. В соответ-

ствии с критериями ВОЗ распространенность избыточной массы тела у детей школьного возраста составила 18,2 %, ожирения — 6,2 % [11].

Связь между содержанием липидов крови и массой тела показана во многих эпидемиологических и клинических исследованиях. Так, в проспективном изучении влияния подросткового ожирения на уровень ОХС и артериального давления в молодом возрасте установлено 1,5–2-кратное увеличение частоты гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии у лиц, имевших избыточный вес в подростковый период, даже если в момент повторного осмотра масса тела была нормальной [12]. Многоцентровое исследование в школах нескольких штатов США также выявило независимые ассоциации повышенного уровня ОХС с избыточным весом у подростков [13]. Увеличение содержания ХС ЛПНП у подростков с избыточной массой тела продемонстрировано в работе A.L. May с коллегами, проанализировавших данные NHANES 1999–2008 [14].

По данным исследований, проводимых ранее в Новосибирске, выявлено, что за прошедшее десятилетие распространенность ДЛП среди подростков заметно увеличилась. Если в 2009 г. распространенность гиперхолестеринемии составляла 4,2 % среди мальчиков и 5,5 % среди девочек, то в 2019 г. у мальчиков она осталась на прежнем уровне (4,0 %), однако у девочек выросла в 3 раза и составила 17,2 % ($p < 0,001$). Распространенность повышенного уровня ХС ЛПНП также увеличилась и составила в 2019 г. 4,4 % у мальчиков и 8,7 % у девочек ($p < 0,05$) (в 2009 г. — соответственно 2,3 и 5,6 %). У мальчиков имеет место рост распространенности гипоХС ЛПВП за прошедшее десятилетие: в 2019 г. — 18,7 %, в 2009 г. — 8,4 %, $p < 0,05$. Частота гиперТГ за последние 10 лет достоверно не изменилась [3]. По полученным нами данным, у мальчиков с избыточной массой тела и ожирением достоверно чаще распространены гиперТГ, гиперХС ЛПНП, гипоХС ЛПВП, у девочек с избыточным весом нет значимых изменений липидов, хотя подобные тенденции прослеживаются. Наше исследование показало, что доля лиц с ГХС и гиперХС ЛПНП среди девочек была выше, чем среди мальчиков. Подобные гендерные различия зафиксированы во многих ключевых исследованиях липидного профиля подростков [14–17], однако в группах молодых взрослых (25–45 лет) фиксируется уже обратное соотношение: более высокая частота ГХС среди мужчин, чем среди женщин, вплоть до менопаузы, когда гендерные различия вновь меняются [18]. Распространен-

ность гипоХС ЛПВП на всех скринингах среди мальчиков была выше, чем среди девочек, что соответствует гендерным различиям во взрослой популяции [18].

По результатам исследования в Краснодарском крае у детей 10–17 лет с избытком массы тела уровень ОХС составил $5,41 \pm 0,98$ ммоль/л, ХС ЛПНП — $3,57 \pm 0,59$ ммоль/л, $p < 0,05$ [10]. На территории Ханты-Мансийского автономного округа в 2014 г. обследовано 112 детей и подростков от 7 до 17 лет, из них 54 (48,2 %) мальчика и 58 (51,8 %) девочек. Анализ биохимических показателей липидного обмена показал статистически значимое ($p < 0,001$) превышение концентраций ОХС, ХС ЛПНП и снижение уровня ХС ЛПВП у школьников с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с учащимися, имеющими нормальную массу тела [19].

Таким образом, у мальчиков, обследованных в 2019 г. в г. Новосибирске, чаще распространены избыточная масса тела и ожирение, и их липидный профиль имеет более атерогенные свойства, чем у девочек.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди мальчиков составила 22,1 %, среди девочек — 14,4 %, $p = 0,028$.
2. Доля лиц с ГХС и гиперХС ЛПНП среди девочек больше, чем среди мальчиков. Распространенность гипоХС ЛПВП среди мальчиков выше, чем среди девочек.
3. Выявлены гендерные различия в частоте атерогенных дислипидемий: у мальчиков с избыточной массой тела и ожирением в отличие от девочек достоверно чаще встречаются гиперТГ, гиперХС ЛПНП, гипоХС ЛПВП. У девочек статистически достоверного роста ДЛП при избыточном весе не выявлено, однако подобные тенденции имели место.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа поддержана грантом РФФИ 19-013-00800 «Многолетняя динамика избыточной массы тела среди молодых россиян: оценка вклада генетических, поведенческих и социально-экономических факторов в рост распространенности ожирения в России».

ЛИТЕРАТУРА

1. Kavey R.W., Daniels S.R., Lauer R.M. et al. American Heart Association Guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease be-

- gining in childhood // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 1562–1566.
2. **Coakley J.C.** Lipids in children and links to adult vascular disease // *Clin. Biochem. Rev.* 2018. Vol. 39, N 3. P. 65–76.
3. **Денисова Д.В., Завьялова Л.Г., Иванова М.В.** Атерогенные дислипидемии в подростковом возрасте: многолетние популяционные исследования в Новосибирске (1989–2009) // *Атеросклероз*. 2012. Т. 8, № 1. С. 5–13.
4. Worldwide trends in body mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 2627–2642.
5. **Friedwald D.S., Levy R.J., Fredrickson D.S.** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative centrifuge // *Clin. Chem.* 1972. Vol. 18. P. 499–502.
6. National Cholesterol Educational Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents // *Pediatrics*. 1992. Vol. 89, Suppl. P. 525–584.
7. **Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M. et al.** Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey // *BMJ*. 2000. Vol. 320. P. 1240.
8. **Картышева С.И., Попова О.А., Грошева Е.С.** Сравнительный анализ некоторых конституциональных особенностей школьников г. Воронежа // Мат. XXIII Съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием. Воронеж, 2017. С. 2257–2259.
9. **Лабыгина А.В., Загарских Е.Ю., Долгих В.В. и др.** Оценка показателей физического развития и структура патологии у подростков разных этнических групп, проживающих на территории Иркутской области // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. 2011. № 5. С. 141–144.
10. **Шадрин С.А., Статова А.В.** Распространенность и характеристика нарушений жирового обмена у детей Краснодарского края // *Ожирение и метаболизм*. 2014. № 1. С. 38–41.
11. **Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н.** Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей школьного возраста Санкт-Петербурга // *Профилактикт. и клин. медицина*. 2018. № 2. С. 23–30.
12. **Ford C.A., Nonnemaker J.M., Wirth K.E.** The influence of adolescent body mass index, physical activity, and tobacco use on blood pressure and cholesterol in young adulthood // *J. Adolescent Health*. 2008. Vol. 43. P. 576–583.
13. **Jago R., Harrell J.S., McMurray R.G. et al.** Prevalence of abnormal lipid and blood pressure value among an ethnically diverse population of eighth-grade adolescents and screening implications // *Pediatrics*. 2006. Vol. 117. P. 2065–2073.
14. **May A.L., Kuklina E.V., Yoon P.W.** Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999–2008 // *Pediatrics*. 2012. Vol. 129. P. 1035–1041.
15. **Daniels S.R., Greer F.R.** Lipid screening and cardiovascular health in childhood // *Pediatrics*. 2008. Vol. 122. P. 198–208.
16. **Berenson G.S.** Cardiovascular risk factors in children (Bogalusa Heart Study). Oxford University Press, 1980. P. 453.
17. **Hickman T.B., Briefel R.R., Carroll M.D. et al.** Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents aged 4–19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Prev. Med.* 1998. Vol. 27, N 6. P. 879–890.
18. **Akerblom H.K., Viikary J., Raitakari O.T., Uhari M.** Cardiovascular Risk in Young Finns Study: general outline and recent developments // *Ann. Med.* 1999. Vol. 31, Suppl. 1. P. 45–54.
19. **Козлова Л.А.** Эколого-физиологическая характеристика состояния углеводно-липидного обмена и тиреоидного статуса у школьников северного региона // *Экол. человека*. 2014. № 7. С. 50–57.

**FEATURES OF ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA IN ADOLESCENTS
WITH OVERWEIGHT AND OBESITY**

S.V. Mustafina, D.V. Denisova, V.I. Alferova, V.S. Shramko, L.V. Shcherbakova

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

Aim of the study was to evaluate the prevalence of overweight and obesity among adolescents and to identify the features of dyslipidemia in excessive weight. **Materials and methods.** In 2019 a cross-sectional population survey of a random representative sample of schoolchildren aged 14–18 (612 persons, 249 boys (40.9 %). 363 girls (59.1 %)) was conducted. The program included standard questionnaire, anthropometry, and determination of blood lipids. The prevalence of overweight and obesity among adolescents in Novosibirsk in 2019 was 17.5 %, among boys – 22.1 % (overweight – 16.8 %, obesity – 3.6 %, extreme obesity – 1.7 %) and 14.4% among girls (overweight – 11.9 %, obesity – 1.9 %, extreme obesity – 0.6 %). Underweight was more often recorded among girls, overweight and obesity - among boys. In boys with overweight and obesity higher prevalence of hypertriglyceridemia, hyper-low-density lipoprotein (LDL)-cholesterolemia, hypo-high-density lipoprotein-cholesterolemia were detected than in the group with normal weight. In girls with overweight and obesity prevalence of hyper-LDL-cholesterolemia was significantly more often than in girls with normal weight. **Conclusion.** In boys, overweight and obesity were more often recorded, and their lipid profile had more atherogenic properties than in girls.

Keywords: adolescents, overweight, obesity, dyslipidemia.

*Статья поступила 23 ноября 2019 г.
Принята к печати 4 декабря 2019 г.*

ОБЗОРЫ

DOI: 10.15372/ATER20190407

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА – ПУТЬ К СНИЖЕНИЮ СМЕРТНОСТИ
ОТ АТЕРОСКЛЕРОЗ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ****О.Д. Рымар, А.О. Щетинина**

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

Цель настоящего обзора – информировать медицинских работников о том, что сочетание нескольких факторов риска (ФР) оказывает серьезное влияние на прогрессирование атеросклероза, развитие сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них при сахарном диабете 2 типа (СД2). Каждый из факторов, как правило, усиливает действие другого, а если у больного несколько ФР, то их сочетание с СД оказывается для него смертельно опасным. Только комплексный подход в лечении и воздействии на ФР может улучшить прогноз для больных СД2. Показано, что при лечении современными классами сахароснижающих препаратов важное значение имеет комплексный метаболический контроль. Рекомендуется использование в составе сахароснижающей терапии препаратов, обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами. Приведены данные международных исследований ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, которые не только снижают уровень глюкозы в крови, но и оказывают существенное влияние на различные звенья патогенеза осложнений СД, снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гликемический контроль, сердечно-сосудистый риск, атеросклероз, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые исходы, комбинированная первичная конечная точка, 3P-MACE.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является глобальной проблемой здравоохранения по всему миру, в том числе в Российской Федерации и Новосибирской области. Распространенность СД в Российской Федерации неуклонно растет; отмечается увеличение продолжительности жизни при СД2; уровень смертности от сердечно-сосудистых (СС) причин (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН)) остается стабильным; наблюдается стойкая положительная динамика показателей компенсации углеводного обмена.

Общая численность пациентов с СД на 31.12.2017, по данным федерального регистра СД, составила 4 498 955 (3,06 % населения Россий-

ской Федерации), из них СД2 страдают 92,1 % (4,15 млн). Количество больных старше 65 лет достигло 2 293 520, в том числе СД2 – 2 271 500 (54,7 % от общего количества лиц с СД2). Смертность при СД2 составляет 68,4/100 тыс. Ее причины у больных с СД2 не изменяются в 2013 → 2017 гг.: диабетические комы 0,2 → 0,2 %, ИМ 4,5 → 4,5 %, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) 12,7 → 12,2 %, СС недостаточность 29,0 → 28,6 %, хроническая почечная недостаточность 1,2 → 1,8 % [1].

По данным популяционного скрининга 2003–2005 гг., распространенность СД2 среди жителей 45–69 лет в г. Новосибирске составила 11,3 %, среди мужчин – 11,0 %, среди женщин – 11,6 %.

Щетинина Анна Олеговна – аспирант, м.н.с лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, e-mail: ivaninskaya@mail.ru

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

Отмечается достоверный рост распространенности СД2 с возрастом [2], однако увеличивается и число случаев диабета у молодых людей. Согласно данным популяционного скрининга 2013–2017 гг., СД2 встречается у 2,4 % молодых жителей г. Новосибирска (25–45 лет), у мужчин чаще, чем у женщин (соответственно 3,4 и 1,5 %) [3].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СД2

Как известно, у лиц с диабетом при взаимодействии многих факторов, таких как инсулин-резистентность, артериальная гипертензия (АГ), гиперинсулинемия, гиперагрегация тромбоцитов, дислипидемия, нарушение функции эндотелия сосудов, высок риск развития атеросклероза крупных и средних артерий, такое поражение принято называть макроангиопатией. При этом патоморфологические характеристики поврежденных сосудов у лиц с СД и без него не различаются. Но важно отметить, что сосуды поражаются атеросклерозом при диабете практически на 10 лет раньше, чем у лиц без диабета [4]. К основным сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) атеросклеротического генеза относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания артерий нижних конечностей, цереброваскулярные заболевания [5]; наличие диабета существенно увеличивает их тяжесть, обуславливает раннее развитие [5].

СТРАТИФИКАЦИЯ СС РИСКА

В настоящее время СС риск в общей популяции оценивается по шкале SCORE. Однако ни одна из существующих шкал для расчета СС риска у лиц с СД не эффективна. Больные СД и атеросклеротическими ССЗ или с протеинурией, а также большими ФР (курение, выраженная гиперхолестеринемия, выраженная АГ) относятся к очень высокому СС риску. Большинство страдающих СД (за исключением молодых больных СД 1 типа без больших ФР) относятся к высокому СС риску.

Для достижения лучшего качества жизни при диабете и предупреждения развития осложнений следует выполнять ряд рекомендаций: поддержание рекомендованного целевого уровня гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c), контроль массы тела, при необходимости ее снижение под контролем врача, включение ежедневных физических нагрузок в образ жизни, отказ от курения, контроль артериального давления (АД) и липидного профиля [5].

ИБС И СД

СД2 сам по себе является самостоятельным фактором риска ССЗ и увеличивает в 2–4 раза

возможность развития различных форм ИБС. Результаты исследований показывают, что СС риск, присущий СД, и «собственный» СС риск, характерный для ИБС, дополняют друг друга [4]. По данным регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) [4], худший прогноз отмечается в популяциях пациентов с СД и перенесенным ИМ или инсультом в анамнезе. Однако и при сочетании СД с атеросклеротическим заболеванием без сосудистых катастроф в анамнезе долгосрочный прогноз хуже в сравнении с наличием только СД. Достоверно известно, что на момент постановки диагноза СД у 60 % больных установлен диагноз ИБС [5]. Проблема коморбидности СД2 и ИБС как двух наиболее распространенных неинфекционных патологий является одной из важнейших в современной медицинской науке и практике. Обе эти патологии существенно снижают уровень качества жизни и приводят к значительному увеличению летальности больных. У пациентов с СД2 риск смерти и развития СС событий в 2–4 раза выше, чем в популяции в целом [6]. Не выявлено достоверных различий во времени и частоте развития осложнений ИБС у лиц с диабетом в зависимости от половой принадлежности. После 45 лет у половины пациентов с СД2 возникает как минимум одно осложнение ИБС, угрожающее жизни [7, 8]. Существенно отягощает прогноз течения ИБС не только наличие диабета, но и его длительность. Особенности протекания ИБС при СД – бессимптомное течение, диффузный характер поражения крупных сосудов [5].

Широко известно, что отсутствие контроля при СД приводит к нарушению обмена не только углеводного, но и липидного, что в свою очередь является одним из пусковых механизмов развития атеросклероза [8]. У пациентов с впервые выявленным СД2 большую роль в развитии заболевания и дальнейших его осложнений играет инсулинрезистентность, чем снижение функции β -клеток, таким образом, интенсивное лечение инсулинрезистентности на ранних этапах заболевания является, по сути, лучшим подходом к замедлению развития болезни и ее осложнений в перспективе. Для диагностики инсулинрезистентности не требуется сложных диагностических инструментов, однако модели индекса НОМА с использованием С-пептида не всегда доступны в силу ограниченности в ресурсах. При данном сценарии могут быть использованы другие показатели, такие как отношение окружности талии к окружности бедра, содержания общего холестерина (ХС) к содержанию ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [9].

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабе-

том (9-й выпуск)», выделяют следующие клинически значимые особенности течения ИБС у больных СД: 1) высокая частота безболевых форм ИБС и ИМ, 2) высокий риск «внезапной смерти», 3) высокая частота развития постинфарктных осложнений [5]. Лечащему врачу следует внимательно подходить к сбору анамнеза и оценке ФР у больных СД. Важны следующие пункты: семейный анамнез по ИБС, масса тела, индекс массы тела (ожирение ≥ 30 кг/м²) и окружность талии (абдоминальное ожирение – ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин), физическая активность и ее динамика, липидный профиль, АГ более 140/85 мм рт. ст., курение, в том числе в прошлом, наличие или отсутствие хронической болезни почек (ХБП), оценка течения СД [5].

ЛЕЧЕНИЕ СД

При всем многообразии препаратов для лечения СД, основная роль в контроле заболевания и поддержания качества жизни отводится модификации образа жизни. В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи боль-

ным сахарным диабетом» представлены такие рекомендации, как отказ от курения, снижение избыточной массы тела при помощи диеты, ежедневная физическая нагрузка, постоянный контроль АД и достижение целевых показателей (табл. 1) [5]. Рекомендована модификация питания: общее содержание жиров в диете должно составлять менее 35 %, насыщенных жиров – менее 10 %, мононенасыщенных жиров – более 10 % от общей калорийности, пищевых волокон (клетчатки) – более 40 г/день.

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЯ ХС ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ (ХС ЛПНП)

У больных СД2 часто наблюдается сочетанное повышение уровней холестерина и триглицеридов. Лечение гиперхолестеринемии – один из главных механизмов снижения СС риска у больных СД2. Все пациенты СД2 старше 40 лет вне зависимости от наличия факторов риска и более молодые пациенты с ХБП или множественными ФР должны получать терапию статинами с целью снижения уровня ХС ЛПНП. У больных СД очень высокого риска необходимо добиваться снижения уровня ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л, высокого риска – снижения уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л. У лиц с СД среднего риска необходимо добиваться снижения уровня ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л. Больным СД с недостаточным снижением уровня ХС ЛПНП на фоне терапии статинами следует рассмотреть возможность назначения эзетимиба или ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексининового типа 9 (PCSK-9) –

Таблица 1

Целевые показатели АД

Возраст	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.
18–65 лет	≥ 120 и < 130	≥ 70 и < 80
> 65 лет	≥ 130 и < 140	

Примечание. Нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам, находящимся на антигипертензивной терапии.

Таблица 2

Целевые уровни показателей липидного обмена

Категория риска	Категория больных	Целевые значения ХС ЛПНП, ммоль/л ¹
Очень высокого риска	Больные с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или с поражением других органов мишеней ² или с тремя и более большими факторами риска ³ , или раннее начало СД 1 типа длительностью > 20 лет	$< 1,4$
Высокого риска	Больные СД длительностью ≥ 10 лет без поражения органов мишеней + любой другой дополнительный фактор риска	$< 1,8$
Среднего риска	Больные молодого возраста (СД 1 типа < 35 лет или СД 2 типа < 50 лет) с СД длительностью < 10 лет без других факторов риска	$< 2,5$

¹ Перевод из ммоль/л в мг/дл: ммоль/л $\times 38,6$ = мг/дл.

² Протеинурия, СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², гипертрофия левого желудочка или ретинопатия.

³ Возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение.

эволюкумаба и алирокумаба. Терапия фибратами не приводит к снижению СС осложнений. У больных СД старше 85 лет назначение статинов требует специальных показаний [10]. Целевые уровни показателей липидного обмена представлены в табл. 2 [5].

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ И HbA1C

В последнее время появляются новые группы препаратов для лечения и контроля СД2, которые, несомненно, не только снижают уровень глюкозы в крови пациента, но и оказывают существенное влияние на различные звенья патогенеза осложнений СД. За последние 17 лет начато более 25 клинических испытаний с участием более 200 000 пациентов с СД 2 [10]. Эти исследования разработаны либо для проверки стратегии интенсивного и традиционного антигипергликемического лечения с целью значимого снижения содержания HbA1c для оценки его влияния на СС события, либо для исследования конкретных соединений, уменьшающих уровень глюкозы. В последнем случае сахароснижающий препарат обычно сравнивают с плацебо в дополнение к текущему стандарту медицинской помощи с основным намерением продемонстрировать безопасность ССЗ, как требуется международными регулирующими органами для поддержки одобрения лекарств от диабета [11].

РАЗЛИЧНЫЕ СОСТАВНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С СД2

Исторически исследования при СД2 включали переменное количество клинических результатов в их составных первичных конечных точках. Например, композит в UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) насчитывал более 10 разных конечных точек, включая сосудистые и несосудистые промежуточные биомаркеры, смешанные с клиническими исходами [12]. Эта неоднородность явно смещает результаты композита к нулю, так как разница между группами по сравнению с плацебо не может достичь номинальной статистической значимости. Более свежие исследования используют гораздо более сфокусированный составной результат в качестве первичной конечной точки, особенно после публикации Руководства FDA (Food and Drug Administration) 2008 г. Хотя большинство этих испытаний используют 3Р-MACE (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и смерть от СС события), некоторые также добавили нестабильную стенокардию (НСК) для формирования 4Р-MACE [13].

Включение НСК является предметом значительных и постоянных дискуссий. Есть убедительные аргументы в пользу ее добавления в составные первичные конечные точки при оценке результатов атеросклеротических сосудистых заболеваний. Так, это может повысить статистическую эффективность исследования путем увеличения накопления событий, способствующих первичной конечной точке. Кроме того, НСК и ИМ принадлежат к спектру патофизиологических процессов, в совокупности описываемых как острый коронарный синдром, возникновение которого, по руководству FDA 2008, требует экстренной госпитализации, срочной реваскуляризации, что свидетельствует в пользу добавления НСК к 3Р-MACE в качестве первичной конечной точки.

В то же время, во-первых, в отличие от случаев смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта, диагноз НСК предполагает значительную субъективность со стороны лечащего врача. Чтобы решить эти проблемы, постепенно применяются более конкретные диагностические критерии. Они отражены в консенсусном документе о НСК для конечных точек, где указывается, что доказательством ее наличия служат симптомы в покое, соответствующие стенокардии продолжительностью не менее 10 минут и требующие внепланового посещения медицинского учреждения и по крайней мере ночного наблюдения, а также наличие ишемии, подтвержденное с помощью электрокардиографии или визуализации, но без повышения уровня сердечных ферментов [13]. Учитывая различную клиническую картину болевых синдромов и несмотря на широкое клиническое применение высокочувствительных анализов для биомаркеров поражения миокарда, окончательное решение о диагнозе НСК остается чрезвычайно сложной задачей.

Во-вторых, с постоянно расширяющимся клиническим внедрением анализов для диагностической оценки ИМ, боли в груди и содержания тропонина остаются категории заболеваний, как возможная НСК, но с широким спектром альтернативных диагнозов, которые чаще всего не связаны с ССЗ.

В-третьих, НСК имеет значительно более низкую прогностическую значимость, чем нефатальный инсульт или нефатальный ИМ и, конечно же, СС смерть.

Таким образом, оценивая результаты анализа, можно сделать вывод, что пока НСК может быть ценной конечной точкой в оценке некоторых методов лечения, таких как антиагрегантные препараты, но не сахароснижающей терапии.

FRAMINGHAM HEART STUDY

Фремингемское исследование, первичной целью которого было изучение эпидемиологии атеросклероза, показало, что наличие диабета повышает риск развития ИБС у мужчин на 66 %, у женщин на 20,3 % [14]. Однако продолжительность СД является ничуть не менее важным ФР смерти от различных форм ИБС [15]. При этом достоверно установлено, что нарушения углеводного обмена у женщин увеличивают риск ИБС в 1,7 раза больше, чем у мужчин [16]. Благодаря Framingham Heart Study разработана шкала, которая позволяет оценить различные ФР и их роль в развитии ИБС в течение 10 лет при отсутствии клинических проявлений у пациента [17]; используемые в ней ФР включают возраст, пол, содержание общего ХС и ЛПВП, АД и курение, но не СД.

UKPDS (UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY)

В 1977 г. в Великобритании начато широкомасштабное проспективное многоцентровое рандомизированное исследование СД — UKPDS, которое продолжалось до 1997 г. В исследование было включено более 5102 больных, у которых был диагностирован СД2. Перед исследователями стояла задача изучить, как ранняя интенсификация разных схем терапии и строгий контроль содержания глюкозы крови влияют на сосудистые осложнения диабета. Также было проанализировано влияние строгого контроля АД на развитие СС осложнений при СД2. 4209 пациентов были рандомизированы в группы интенсивного гликемического контроля (2729 больных получали препараты сульфонилмочевины или инсулин, 342 пациента с избытком массы тела принимали метформин) и традиционной диетотерапии (1138 больных, из них 411 с избыточной массой тела). В группах медикаментозной сахароснижающей терапии определены целевые показатели гликемии натощак менее 6,0 ммоль/л, а для пациентов на инсулинотерапии этот показатель составлял 4–7 ммоль/л. У лиц, которые получали интенсивную терапию, отмечалось достоверное снижение уровня HbA1c по сравнению с контрольной группой. У больных с избыточной массой тела, получавших метформин, обнаружено достоверное уменьшение риска осложнений СД, риска развития ИМ (на 36 %) и смерти (на 42 %) по сравнению с пациентами на диетотерапии [18].

Из этих данных можно сделать вывод, что пациенты с впервые выявленным СД2, которым с момента обнаружения заболевания начата интенсивная терапия, имеют достоверно меньший

риск развития сосудистых осложнений, чем пациенты только на диетотерапии. После окончания исследования все больные продолжили наблюдаться у терапевтов. Врачи и пациенты были ориентированы на максимальное поддержание достигнутых значений гликемии и АД. В процессе наблюдения оценивалась динамика содержания HbA1c, корректировалась сахароснижающая терапия, а также отмечалось долгосрочное влияние ранее назначенной антигипергликемической терапии и строгого контроля АД на развитие микро- и макрососудистых осложнений. В этом этапе наблюдения участвовали 3277 пациентов, 2118 из них получали препараты сульфонилмочевины и инсулин, 279 — только метформин, 880 находились на диете. Еще на протяжении 5 лет больные каждый год проходили обследование, заполняли опросники. К 2007 г. получены данные лишь о 1525 пациентах, 1146 из которых получали медикаментозное лечение СД, 379 оставались на диетотерапии.

Как показали результаты 10-летнего наблюдения, уровень общей смертности составил 44 %, основными причинами летальных исходов, как и ожидалось, стали ССЗ (51,5 %) и онкозаболевания (24,25 %). Однако стоит отметить, что к 2002 г. появились новые сахароснижающие препараты и значительно поменялась структура терапии СД: лишь 5 % пациентов оставались на диетотерапии, 46 % больных принимали один или несколько пероральных сахароснижающих препаратов, остальные 49 % — инсулин в качестве монотерапии или в комбинации с пероральными препаратами.

Спустя 10 лет после того как завершился этап интенсивного наблюдения, у пациентов из группы строгого контроля гликемии риск развития связанных с диабетом клинических исходов и частота развития сосудистых осложнений оставались ниже, чем у больных, ранее получавших традиционную терапию. Кроме того, с течением времени у пациентов, ориентированных на достижение оптимальных показателей углеводного обмена, выявлено достоверное снижение риска развития ИМ (на 15 %) и смерти от любых причин (на 13 %). Учитывая вышеприведенные данные, можно предположить, что раннее начало интенсивного гликемического контроля имеет положительные отсроченные эффекты в отношении клинических исходов диабета.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, CANVAS (ТАБЛ. 3)

Первым сахароснижающим препаратом, который действительно показал впечатляющие результаты по выживаемости пациентов с СД2 в сравнении с группой плацебо, стал эмпаглифло-

Таблица 3

Результаты исследований сердечно-сосудистых исходов у лиц с СД2

Изучаемые препараты	ИНГЛТ-2			а.р.ГПП-1			
Исследование	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE- TIMI 58	ELIXA	LEADER	SUSTAIN	REWIND
Действующее вещество	Эмпаглитрозин	Канаглифлозин	Дапаглитрозин	Ликсисенатид	Лираглитид	Семаглитид	Дулаглитид
Количество участников	7020	4330	17160	6068	9340	3297	9901
Средний HbA1c	8,1 %	8,2 %	8,3 %	7,7 %	8,7 %	8,7 %	7,2 %
Снижение HbA1c	0,6 %	0,58 %	0,42 %	0,3 %	0,4 %	0,7 %	0,6 %
Средний период наблюдения (годы)	3,1	2,4	4,2	2,1	3,8	2	5,4
Средний возраст	63,1	63,3	63,9	60	64	65	66
ССЗ в анамнезе	100 %	65,6 %	40,6 %	100 %	81 %	72 %	31,5 %
3Р-MACE	Снижение на 14 %	Снижение на 14 %	—	—	Снижение на 13 %	Снижение на 26 %	Снижение на 12 %
Нефатальный инфаркт миокарда	—	—	—	—	—	—	—
Нефатальный инсульт	—	—	—	—	—	Снижение на 39 %	Снижение на 24 %
Смерть от ССЗ	Снижение на 38 %	—	—	—	Снижение на 22 %	—	—
Общая смертность	—	—	—	—	Снижение на 15 %	—	—
Госпитализация по поводу ХСН	Снижение на 36 %	Снижение на 33 %	Снижение на 27 %	—	—	—	—

зин, он относится к группе иНГЛТ-2 (ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, iSGLT2). В данное исследование были включены пациенты с высоким риском СС событий. Средний период наблюдения составил 3,1 года, лечения — 2,6 года. В конечный анализ включены 2333 пациента, получавших плацебо, и 4687 пациентов, получавших эмпаглифлозин в дополнение к основной сахароснижающей терапии. На фоне приема эмпаглифлозина уровень HbA1c снижался не более чем на 0,6 %, однако частота наступления комбинированной первичной конечной точки ЗР-МАСЕ, в которую входили нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, смерть от ССЗ, была на 14 % меньше, чем в группе плацебо. Произошло уменьшение смертности от ССЗ на 38 %, частоты госпитализаций по поводу ХСН на 35 % [19]. Было также отмечено, что прием эмпаглифлозина сопровождался такими эффектами, как снижение систолического АД на 3 мм рт. ст., массы тела на 1 кг, окружности талии на 1 см и, что важно, повышение концентрации ЛПВП на 0,05 ммоль/л. Но стоит упомянуть, что пациенты в обеих группах принимали гипотензивные препараты (47,4 % в группе плацебо и 40,6 % в группе эмпаглифлозина), а также диуретики (22,7 и 16,2 % соответственно); можно предположить, что антигипертензивный эффект эмпаглифлозина был занижен [19].

Выполнявшие EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) исследователи заинтересовались изучением механизмов профилактического действия эмпаглифлозина и получили неожиданные результаты [20]: влияние препарата на распространенные и изученные СС ФР (систолическое АД, масса тела, окружность талии, уровень ЛПВП) было недостаточным, чтобы объяснить причину значительного снижения риска комбинированной первичной точки [21]. Нельзя объяснить кардиопротективный эффект эмпаглифлозина только лишь снижением АД и увеличением диуреза, так как более высокая частота применения антигипертензивных препаратов и диуретиков в группе плацебо, вероятно, отражает изменения в тактике ведения пациентов в группе эмпаглифлозина [22].

В настоящий момент описано три механизма, которые могли бы обосновать столь быстрое снижение СС смертности и частоты госпитализаций по поводу ХСН при лечении эмпаглифлозином в сравнении с группой плацебо при отсутствии различий в частоте нефатальных ИМ и инсульта. Первый механизм заключается в том, что увеличение диуреза способствует уменьшению объема циркулирующей плазмы и, как

следствие, происходит снижение преднагрузки на левый желудочек. Второй — в том, что за счет уменьшения постнагрузки на левый желудочек снижение общего периферического сопротивления приводит к падению АД, а также к улучшению метаболизма миокарда (последнее сомнительно, так как в миокарде в основном находятся SGLT1-переносчики) [20]. Диуретический и гипотензивный эффекты иНГЛТ-2 — одни из наиболее значимых [23], они, вероятно, и обуславливают снижение риска СС исходов в первые недели лечения, в это время различия систолического АД между группами максимальны [24]. Стоит остановиться на механизме увеличения диуреза при приеме препаратов из группы иНГЛТ-2. Они блокируют реабсорбцию натрия и глюкозы в почечных канальцах, что повышает доставку ионов натрия к плотному пятну дистального извитого канальца нефрона. Происходит восстановление канальцево-клубочковой обратной связи посредством соответствующей модуляции артериального тонуса, что, в свою очередь, приводит к сужению приносящей артериолы, уменьшается давление в почечном клубочке и гиперфльтрация. Комбинация вышеописанных эффектов может объяснять как снижение СС риска, так и нефропротективный эффект препаратов данной группы [25, 26].

Следующим возможным механизмом является улучшение метаболизма миокарда. Следует понять, какое действие оказывает эмпаглифлозин на патогенез ХСН. Известно, что у пациентов с СД нарушена инсулинзависимая утилизация глюкозы, а энергия добывается в основном за счет окисления жирных кислот [26]. В свою очередь окисление жирных кислот требует больше кислорода для получения энергии. Эмпаглифлозин не только снижает объем циркулирующей плазмы, но и стимулирует эритропоэз при усилении почечного кровотока, что ведет к увеличению гематокрита [22]. Как следствие, увеличивается доставка кислорода к тканям, в том числе и к миокарду. Помимо того, повышение концентрации ионов кальция и натрия в цитоплазме и снижение концентрации ионов кальция в митохондриях являются одним из основных механизмов развития ХСН и СС смерти. Эмпаглифлозин прямо ингибирует Na^+/H^+ -обменник в изолированных кардиомиоцитах кроликов и крыс. Это приводит к снижению цитоплазматической концентрации ионов натрия и кальция, а также к увеличению митохондриальной концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах [27].

На основании исследования EMPA-REG OUTCOME FDA одобрило новые показания к применению эмпаглифлозина, такие как для снижения риска смерти от ССЗ у взрослых с

СД2 и СС3. Комитет по лекарственным препаратам для использования человеком Европейского агентства по лекарственным средствам также рекомендовал пересмотреть инструкцию к эмпаглифлозину, чтобы отразить его положительное влияние как на гликемический контроль, так и на СС3 [11].

Нельзя не упомянуть об одной из самых масштабных завершённых программ по изучению СС исходов при лечении иНГЛТ-2 – CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). В данное исследование было включено 4330 пациентов, у подавляющего большинства которых были зарегистрированы ожирение и АГ в анамнезе, 14 % страдали ХСН, а у 34 % отмечено минимум два СС ФР. Все участники были рандомизированы в 3 группы: получающие плацебо, канаглифлозин в дозировке 100 мг и 300 мг. Медиана наблюдения составила 5,7, 6,1 и 6,1 года соответственно, медиана приема препарата – 4,3 и 5,8 года в соответствующих группах. ЗР-MACE включала в себя нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и случай смерти по СС причинам. К вторичным конечным точкам отнесли расчетную скорость клубочковой фильтрации, прогрессирование альбуминурии и изменение в соотношении альбумин/креатинин мочи [28].

Как и ожидалось, канаглифлозин снижал уровень HbA1c на 0,58 %, массу тела – на 1,60 кг, систолическое АД – на 3,93 мм рт. ст., диастолическое АД – на 1,39 мм рт. ст. и повышал содержание ХС ЛПВП на 2,05 мг/дл [29]. Также обнаружено повышение уровня ХС ЛПНП у пациентов, получавших канаглифлозин, на 4,68 мг/дл, в то время как соотношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП не изменилось [30].

Риск события в первичной точке ЗР-MACE был на 14 % ниже при применении канаглифлозина по сравнению с плацебо (соответственно 26,9 и 31,5 пациента с событием на 1000 пациенто-лет). Оценки эффекта свидетельствуют о преимуществах лечения канаглифлозином по сравнению с плацебо по всем трем компонентам первичного комплексного исхода – смертность от СС3 (соответственно 11,6 и 12,8 человека на 1000 пациенто-лет), нефатальный ИМ (соответственно 9,7 и 11,6 человека на 1000 пациенто-лет) и нефатальный инсульт (соответственно 7,1 и 8,4 человека на 1000 пациенто-лет). Отмечено снижение общей смертности на фоне приема канаглифлозина по сравнению с плацебо (соответственно 17,3 и 19,5 человека на 1000 пациентов), но показатели не достигли статистической значимости [30]. В группе пациентов, принимавших канаглифлозин, был меньше, чем у получавших плацебо, относительный риск госпитализации по поводу ХСН (на 33 % – соответственно 5,5 и 8,7 человека на 1000 пациенто-лет), а также относительный риск по совокупному исходу смерти от СС3 и госпитализации по поводу ХСН или госпитализации по поводу ХСН (соответственно 6,4 и 9,7 человека на 1000 пациенто-лет) [30, 31].

Еще одним представителем класса иНГЛТ-2 является дапаглифлозин. В рамках исследования DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) оценивалось его влияние на риск возникновения СС3 и на функцию почек. В DECLARE-TIMI 58 участвовало 17160 пациентов с СД2 и ФР развития СС3, ассоциированных с атеросклерозом; из них 10186 больных на момент включения в исследование не имели атеросклероза с клиническими проявлениями. Пациенты были рандомизированы в группу приема дапаглифлозина в дозе 10 мг и группу плацебо. Средний период наблюдения составил 4,2 года. По его окончании группы дапаглифлозина и плацебо не различались по частоте ЗР-MACE (соответственно 8,8 и 9,4 %), так же как и по смертности от всех причин [32]. Можно сделать вывод, что дапаглифлозин не оказывал влияния на частоту больших СС осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ELIXA, LEADER И SUSTAIN-6, REWIND (СМ. ТАБЛ. 3)

Средний период наблюдения в исследованиях составил 25 месяцев для ликсисенатида (ELIXA – Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome), 24 месяца для семаглутида (SUSTAIN-6 – The Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) и 46 месяцев для лираглутида (LEADER – Liraglutide Effect and Action in Diabetes; Evaluation in cardiovascular outcomes Results).

В исследовании ELIXA у пациентов с СД2 и недавним острым коронарным синдромом добавление ликсисенатида к обычному лечению не оказало значительного влияния на частоту серьезных СС событий или других серьезных нежелательных явлений в сравнении с группой плацебо [33].

В исследовании LEADER у пациентов, принимавших лираглутид, частота комбинированной первичной конечной точки ЗР-MACE и СС смерти была ниже, чем в группе плацебо. В то же время по частоте нефатальных ИМ и инсульта и частоте госпитализаций по поводу ХСН группы не различались [34]. Стоит отметить, что полученные преимущества были достигнуты при применении адекватного медикаментозного

лечения и меньшей потребности в диуретиках, а также сахароснижающих и гиполипидемических препаратов в группе лираглутида. Значительное уменьшение риска СС смертности при приеме лираглутида было обнаружено у больных СД2 со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², а также с СС3 в анамнезе [33]. Абсолютная разница в частоте СС смертности составила 1,3 % (4,7 % в группе лираглутида и 6,0 % в группе плацебо), в частоте комбинированной первичной конечной точки – 1,9 % (13,0 и 14,9 % соответственно).

В исследовании семаглутида SUSTAIN-6 также отмечено снижение частоты 3P-MACE в сравнении с группой плацебо – на 26 %, в основном из-за уменьшения частоты нефатального инсульта при отсутствии различий в СС смертности [35]. Авторы привлекают наше внимание к более выраженному кардиопротективному эффекту семаглутида у пациентов с высоким СС риском [35]. Разница в частоте комбинированной первичной конечной точки составила 2,3 % (6,6 % в группе семаглутида и 8,9 % в группе плацебо) [35].

Результаты LEADER и SUSTAIN-6 позволяют задуматься о возможном общеклассовом эффекте аналогов человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Есть несколько теорий, которые могут объяснить кардиопротективное действие аналогов человеческого ГПП-1 – инкретина, вырабатываемого L-клетками слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки. Гиперадренергическое состояние, которое развивается при ХСН, приводит к повышенной циркуляции свободных жирных кислот и, как следствие, к «переключению» метаболизма миокарда на их утилизацию [29]. Поскольку для производства одинакового количества энергии при окислении свободных жирных кислот требуется на 10–15 % больше кислорода, чем при окислении глюкозы, в результате увеличения их содержания в крови снижается выработка АТФ и нарастает инсулинрезистентность [29]. ГПП-1 в свою очередь усиливает секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы в ответ на поступление глюкозы и триглицеридов с пищей и повышает захват глюкозы миокардом [36]. Кроме этого считается, что кардиопротективный эффект инкретинов опосредуется другими эффектами, такими как снижение массы тела и АД [37].

Невозможно не упомянуть об еще одном представителе данного класса – дулаглутиде (антагонист рецепторов ГПП-1). Проведено исследование REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly INcretin in Diabetes), в котором оценивалось влияние дулаглутида на основные СС исходы при добавлении препарата к

уже существующей антигипергликемической терапии у лиц с СД2 с предшествующими СС3 и без них. С 18 августа 2011 г. по 14 августа 2013 г. 9901 пациент (возраст 66 ± 2 года, уровень HbA1c 7,2 %, 46,3 % (4589 человек) – женщины) был рандомизирован в две группы: 4949 участников получали дулаглутид, 4952 зачислены в группу плацебо. Медиана наблюдения составила 5,4 года. Группа, принимавшая дулаглутид, превосходила группу плацебо по снижению частоты комбинированной первичной конечной точки 3P-MACE (на 12 %) и нефатальных инсультов (на 24 %). За этот период произошла первичная 3P-MACE у 12,0 % (594 человека), 2,4 случая на 100 человеко-лет в группе дулаглутида и у 13,4 % (663 человека), 2,7 случая на 100 человеко-лет в группе плацебо. По смертности от всех причин группы не различались: 10,8 % (536 человек) в группе дулаглутида и 12,0 % (592 человека) в группе плацебо.

В этой группе людей со средней продолжительностью СД2 10 лет, среди которых 25 % пациентов имели исходный уровень HbA1c менее 6,6 % и 25 % – более 8,1 %, дулаглутид длительно снижал содержание HbA1c в среднем на 0,6 % больше, чем у получавших плацебо, при этом риск гипогликемии не увеличивался. На фоне приема препарата также незначительно уменьшался вес, уровень ХС ЛПНП и систолического АД, умеренно увеличивалась частота сердечных сокращений, препарат хорошо переносился пациентами при высокой приверженности. На каждые 60 человек с СД2 и дополнительными ФР СС3, которые получали дулаглутид в среднем в течение 5,4 года, было предотвращено одно СС событие по сравнению с группой плацебо (в целом на 55 событий меньше).

Исследование REWIND отличается от предыдущих исследований СС исходов с антагонистами рецепторов ГПП-1 по нескольким причинам. Во-первых, последние были разработаны для того, чтобы показать, что они не уступают плацебо в отношении СС события, в то время как в REWIND исследователи проспективно проверили гипотезу о том, что дулаглутид превосходит плацебо. Во-вторых, у большинства участников REWIND ранее не было СС3 [38]. Более того, широкие критерии включения, высокая доля женщин и репрезентативность выборки в REWIND позволяют предположить, что дулаглутид может быть эффективным как для первичной, так и для вторичной профилактики СС3 у большого числа людей с СД2. В-третьих, 5,4-летняя медиана наблюдения была больше, чем в других исследованиях СС исходов (от 1,5 до 3,8 года), показывая, что СС преимущества

антагонистов рецепторов ГПП-1 распространяются значительно больше, чем сообщалось ранее. В-четвертых, REWIND показывает стабильность и безопасность действия дулаглутид на содержание глюкозы, АД и массу тела и представляет собой самое длительное исследование влияния антагонистов рецепторов ГПП-1 на эти ФР. Наконец, его результаты показывают, что дулаглутид уменьшает СС события у людей с концентрацией HbA1c как в пределах рекомендуемых значений, так и превышающей целевые показатели существующих рекомендаций, без увеличения массы тела или риска гипогликемии [38].

Появляются данные, свидетельствующие о том, что препараты этой группы могут также ослаблять прогрессирование атеросклероза, воспаления сосудов и вазоконстрикции [39].

Таким образом, индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения [5]. Изменение образа жизни (рациональное питание и повышение физической активности) и обучение принципам управления заболеванием являются неотъемлемой частью лечения и должны проводиться на всем протяжении заболевания.

Тактика лечения стратифицируется в зависимости от исходного уровня метаболического контроля. Исходя из того, насколько исходный уровень превышает индивидуальный целевой показатель HbA1c конкретного пациента, на старте лечения могут быть избраны либо монотерапия, либо комбинированное лечение. Рекомендуется использование метформина в качестве приоритетного препарата при инициации сахароснижающей терапии. В составе любой комбинации двух и более сахароснижающих препаратов следует использовать метформин при отсутствии противопоказаний. Необходимо учитывать, что в некоторых клинических ситуациях (наличие обусловленных атеросклерозом ССЗ, ХСН, ХБП, ожирения, риска гипогликемий) определенные классы сахароснижающих средств (либо отдельные препараты) имеют доказанные преимущества. Больным ССЗ (ИБС, ИМ в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), ОНМК, заболеваниями артерий нижних конечностей (с симптоматикой) рекомендуется использование в составе сахароснижающей терапии иНГЛТ-2 или антагонистов рецепторов ГПП-1, обладающих доказанными СС преимуществами.

У больных с ХСН или с высоким риском ее развития рекомендуется использование в составе сахароснижающей терапии иНГЛТ-2. У пациентов с множественными СС ФР преимущество имеет назначение иНГЛТ-2 или антагонистов рецепторов ГПП-1 [5].

Сочетание нескольких ФР оказывает серьезное влияние на развитие ССЗ, прогрессирование атеросклероза и смертность от них при СД2. Каждый из факторов, как правило, усиливает действие другого, а если у больного несколько ФР, то сочетание их с диабетом оказывается для него смертельно опасным. Из этого можно сделать выводы, что только комплексный подход в лечении и воздействии на ФР может улучшить прогноз для больных СД2.

Финансирование. Статья подготовлена в рамках бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № 0324-2018-0001, рег. № АААА-А17-117112850280-2, и бюджетной темы № 0259-2019-0006.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сах. диабет. 2018. Т. 21, № 3. С. 144–159. doi: 10.14341/DM9686
2. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Малютин С.К. и др. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска // Сах. диабет. 2017. Т. 20, № 5. С. 329–334. doi: 10.14341/DM8744
3. Мустафина С.В., Овсянникова А.К., Воевода М.И. и др. Распространенность компонентов метаболического синдрома при сахарном диабете 2-го типа и типа MODY у молодых жителей Новосибирска // Терапевт. арх. 2018. Т. 90, № 10. С. 55–59. doi: 10.26442/terarkh2018901055-59
4. Cavender M.A., Steg P.G., Smith S.C., Jr. et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry // Circulation. 2015. Vol. 132, N 10. P. 923–931. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Ред. И.И. Дедов, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М., 2019. doi: 10.14341/DM221S1
6. Rawshani A., Franzen S., Eliasson B. et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376, N 15. P. 1407–1418. doi: 10.1056/NEJMoa1608664.
7. Grundy S.M., Benjamin I.J., Burke G.L. et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health-care professionals from the American Heart Association // Circulation. 1999. Vol. 100, N 10. P. 1134–1146. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1134
8. Корниенко Е.А., Ойроткинова О.Ш., Баранов А.П. и др. Современные взгляды на этиопатогенез инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа и методы лечения (обзор литературы) // Вестн. нов.

- мед. технол. 2015. № 2. Публикация 3-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5198.pdf>. doi: 10.12737/11912
9. **Basukala P., Jha B., Yadav B.K., Shrestha P.K.** Determination of insulin resistance and beta-cell using homeostatic model assessment in type 2 diabetic patients at diagnosis // *J. Diabet. and Metab.* 2018. Vol. 9, N 3. ID 790. doi: 10.4172/2155-6156.1000790
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ.* 2002. Vol. 324. P. 71–86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71
11. **Marx N., McGuire D.K., Perkovic V. et al.** Composite primary end points in cardiovascular outcomes trials involving type 2 diabetes patients: Should unstable angina be included in the primary end point? // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40, N 9. P. 1144–1151. doi: 10.2337/dc17-0068
12. **Turner R.C., Millns H., Neil H.A. et al.** Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) // *BMJ.* 1998. Vol. 316, N 7134. P. 823–828. doi: 10.1136/bmj.316.7134.823
13. **Hicks K.A., Tchong J.E., Bozkurt B. et al.** 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to develop Cardiovascular Endpoints Data Standards) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66, N 4. P. 403–469. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.018
14. **Peterson S., Peto V., Rayner M. et al.** European cardiovascular disease statistics. 2-nd ed. London: British Heart Foundation, 2005. P. 17–24.
15. **Fox C.S., Sullivan L., D'Agostino R.B., Sr., Wilson P.W.** The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27, N 3. P. 704–708. doi: 10.2337/diacare.27.3.704
16. **Levitzy Y.S., Pencina M.J., D'Agostino R.B. et al.** Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51, N 3. P. 264–270. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.038
17. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 150, N 6. P. 396–404. doi: 10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00008
18. **Kavaric N., Klisic A., Ninic A.** Cardiovascular risk estimated by UKPDS risk engine algorithm in diabetes // *Open Med. (Wars.)* 2018. Vol. 13. P. 610–617. doi: 10.1515/med-2018-0086
19. **Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al.** Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373, N 22. P. 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
20. **Sattar N., McLaren J., Kristensen S.L. et al.** SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? // *Diabetologia.* 2016. Vol. 59, N 7. P. 1333–1339. doi: 10.1007/s00125-016-3956-x
21. **Basile J.N.** The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM) // *J. Diabet. Complicat.* 2013. Vol. 27, N 3. P. 280–286. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.12.004
22. **Ferrannini E., Mark M., Mayoux E.** CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: A «thrifty substrate» hypothesis // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39, N 7. P. 1108–1114. doi: 10.2337/dc16-0330
23. **Mc Murray J.** EMPA-REG - the «diuretic hypothesis» // *J. Diabet. Complicat.* 2016. Vol. 30. P. 3–4. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.012
24. **De Fronzo R.A.** The EMPA-REG study: what has it told us? A diabetologist's perspective // *J. Diabetes Complications.* 2016. Vol. 30. P. 1–2. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.013
25. **Cherney D.Z., Perkins B.A., Soleymanlou N. et al.** Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus // *Circulation.* 2014. Vol. 129, N 5. P. 587–597. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081
26. **Ferrannini E., Baldi S., Frascerra S. et al.** Shift to fatty substrates utilization in response to sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in nondiabetic subjects and type 2 diabetic patients // *Diabetes.* 2016. Vol. 65, N 5. P. 1190–1195. doi: 10.2337/db15-1356
27. **Baartscheer A., Schumacher C.A., Wust R.C. et al.** Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits // *Diabetologia.* 2017. Vol. 60, N 3. P. 568–573. doi: 10.1007/s00125-016-4134-x
28. **Bode B., Stenlof K., Sullivan D. et al.** Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial // *Hosp. Pract. (1995).* 2013. Vol. 41, N 2. P. 72–84. doi: 10.3810/hp.2013.04.1020
29. **Ashrafian H., Frenneaux M.P., Opie L.H.** Metabolic mechanisms in heart failure // *Circulation.* 2007. Vol. 116, N 4. P. 434–448. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702795
30. **Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al.** Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377, N 7. P. 644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
31. **Radholm K., Figtree G., Perkovic V. et al.** Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) // *Circulation.* 2018. Vol. 138. P. 458–468. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222
32. **Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al.** Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380, N 4. P. 347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
33. **Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R. et al.** Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373, N 23. P. 2247–2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225
34. **Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al.** Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. P. 311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
35. **Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al.** Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2

- diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375, N 19. P. 1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
36. **Tamargo J., López-Sendón J.** Novel therapeutic targets for the treatment of heart failure // Nat. Rev. Drug Discov. 2011. Vol. 10, N 7. P. 536–555. doi: 10.1038/nrd3431
37. **Tate M., Chong A., Robinson E. et al.** Selective targeting of glucagon-like peptide1 signalling as a novel therapeutic approach for cardiovascular disease in diabetes // Br. J. Pharmacol. 2015. Vol. 172, N 3. P. 721–736. doi: 10.1111/bph.12943
38. **Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R. et al.** Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2019. Vol. 394. P. 121–130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
39. **Lim S., Kim K.M., Nauck M.A.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class effects versus individual patterns // Trends Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 29. P. 238–248. doi: 10.1016/j.tem.2018.01.011

**A COMPREHENSIVE APPROACH TO TYPE 2 DIABETES MELLITUS –
WAY TO REDUCE MORTALITY FROM ATHEROSCLEROSIS – ASSOCIATED DISEASES**

O.D. Rymar, A.O. Shchetinina

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

The purpose of this review is to inform healthcare professionals that the combination of several risk factors (RF) has a serious effect on the progression of atherosclerosis, the development of cardiovascular (CV) diseases and death in people with type 2 diabetes (T2DM). Each of the factors, as a rule, enhances the effect of the other, and if the patient has several of them, then combining them with diabetes is deadly for him. Only an integrated approach to the treatment and effects on RF can improve the prognosis for patients with type 2 diabetes. It is shown that in the treatment of modern classes of hypoglycemic drugs, complex metabolic control is important. Prevention of CV disease is, therefore, a goal of treatment of T2DM as important as glycemic control. The use of drugs with proven cardiovascular benefits is recommended as part of glucose-lowering therapy. The data of international studies of preparations of a sodium–glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor and glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs) various links in the pathogenesis of complications of diabetes mellitus (DM) reduce the risk of CV events. Based on the original trial results healthcare professionals should the use of antidiabetic drugs that have been proven to reduce cardiovascular events and mortality.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; glycemic control; cardiovascular risk; atherosclerosis; arterial hypertension; cardiovascular composite end point, 3P-MACE.

*Статья поступила 16 октября 2019 г.
Принята к печати 3 декабря 2019 г.*

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

Н.А. Маслацов, Ю.И. Рагино

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

В литературном обзоре освещены результаты зарубежных и российских исследований последних лет, посвященных изучению биохимических факторов и потенциальных биомаркеров кальцификации сосудистой стенки, а также атеросклеротических бляшек коронарных и сонных артерий. Результаты проведенных исследований позволяют уточнять и дополнять известные механизмы кальцификации сосудистой стенки. На сегодняшний день наиболее изучены четыре основных биомаркера сосудистой кальцификации – остеопротегерин, остеоопонтин, остеоонектин и остеокальцин. Таким образом, целью данного обзора явилось систематизирование современных знаний о вкладе вышеперечисленных биохимических маркеров в процессы кальцификации атеросклеротических бляшек, а также выявление потенциальных трендов в использовании данных биомаркеров в современной клинической практике.

Ключевые слова: кальцификация артерий, атеросклеротическая бляшка, потенциальные биомаркеры, остеопротегерин, остеоопонтин, остеоонектин, остеокальцин.

Процесс кальцификации представляет собой накопление солей кальция в тканях организма человека. Биоминерализация внеклеточных матриц является нормальным физиологическим процессом, необходимым для правильного развития и функционирования костей скелета (в том числе эпифизарной пластинки), зубов. В свою очередь кальцификация мягких тканей может быть предиктором серьезной патологии. Наиболее часто очаги эктопической кальцификации локализуются в сосудистой стенке.

Кальцификация сосудистой стенки представляет собой процесс активной оссификации, регулируемый остеобластоподобными клетками, в роли которых выступают сосудистые гладкомышечные клетки (ГМК) с модифицированным фенотипом, а также остеокластоподобными клетками – гигантскими многоядерными клетками, которые экспрессируют на своей поверхности рецептор активации ядерного фактора каппа В (RANK), катепсин К и другие антигены, характерные для остеокластов [1, 2].

К общим факторам регуляции процесса кальцификации относятся [3–5]:

1) белок морфогенеза костей (BMP), коровый фактор связывания альфа 1 (CBF α 1), осте-

рикс – ключевые медиаторы остеобластной дифференцировки;

2) лиганд RANK (RANKL), остеопротегерин – ключевые медиаторы остеокластоподобной дифференцировки;

3) щелочная фосфатаза – функциональный фенотипический маркер остеобластов и молекулярный маркер сосудистой кальцификации;

4) остеоопонтин – мощный ингибитор процесса минерализации, так как связывание остеоопонтина с гидроксиапатитом подавляет рост его кристаллов;

5) витамин К;

6) витамин D3 – принимает участие в пролиферации ГМК сосудов, развитии воспаления и тромбоза, а также в регулировании дифференцировки моноцитов/макрофагов и секреции воспалительных цитокинов, препятствует кальцификации сосудов, блокируя высвобождение провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, тем самым предотвращая патологические изменения ГМК в стенках сосудов;

7) матриксный Gla-протеин (MGP) – модулирует как клеточную дифференцировку, так и кальцификацию за счет механизмов, которые полностью не выяснены. Показано, что MGP

Маслацов Николай Анатольевич – клинический ординатор, e-mail: maslatsoff@mail.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., врио руководителя, e-mail: ragino@mail.ru

может напрямую подавлять формирование кристаллов кальция;

8) остеонектин;

9) некоторые цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО α));

10) эстрогены;

11) паратгормон;

12) гомоцистеин;

13) фетуин А — подавляет образование кристаллов гидроксиапатита *de novo*, не оказывая влияния на уже сформированные кристаллы (функционирует в пределах сосудистой стенки).

Различают несколько гистоанатомических вариантов сосудистой кальцификации, суть которых сводится к двум основным [6]: кальцификация интимы (атеросклеротическая кальцификация) и кальцификация меди (характерна при сахарном диабете, терминальной почечной недостаточности, ожирении, идиопатической инфантильной детской кальцификации, болезни Kawasaki, менопаузе, остеопорозе, у пожилых пациентов и др.).

Атерокальциноз является независимым фактором сердечно-сосудистого риска и смертности, в том числе сопряжен с поддержанием повреждения эндотелия сосудов и прогрессированием атеросклеротических поражений, помимо этого выраженность атерокальциноза оказывает существенное влияние на результаты эндоваскулярных вмешательств [7].

Некальцифицированные атеросклеротические бляшки формируются раньше кальцифицированных. Считается, что для первых характерна большая склонность к изъязвлению/разрыву с развитием острого коронарного синдрома, а вторые, в свою очередь, ассоциированы со стабильностью покрышки атеросклеротической бляшки [8]. В исследовании М.А. Alison и соавторов у 4544 пациентов с диагностированной ИБС проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), с помощью которой у 32,2 % участников был выявлен атерокальциноз сонных артерий, у 55,8 % — атерокальциноз коронарных артерий, у 38,2 и 54,8 % — кальцификаты соответственно грудной и брюшной аорты, а у 50,2 % — кальцификаты подвздошных артерий. Среди всех участников исследования в трети случаев выявлены нарушения в липидограмме. За 7,8 года исследования зафиксировано 163 летальных исхода. Риск смерти при кальцификации грудной аорты составил 2,1 %, сонных артерий — 1,6 %, подвздошных артерий — 1,67 %, коронарных артерий — 3,4 % [9].

ОСТЕОПРОТЕГЕРИН

В 1997 г. группой калифорнийских исследователей во главе с W. Simonet был открыт остеопротегерин — гликопротеин, являющийся представителем суперсемейства рецепторов ФНО α . Остеопротегерин экспрессируется остеобластами/стромальными клетками и функционирует как растворимый рецептор-«ловушка», который связывает и подавляет RANKL, секретируемый этими же клетками. Выявлены взаимосвязи между уровнем RANKL, MGP плазмы крови и степенью атерокальциноза [10, 11]. В другом исследовании установлено, что уровень остеопротегерина плазмы крови коррелирует со степенью кальцификации коронарных артерий (степень кальциноза оценивалась по шкале CACs) [12]. В нескольких работах показано, что высокий уровень триады остеопротегерин/RANKL/RANK плазмы крови связан с выявлением кальцификации бедренной артерии [13–16]. В норме остеопротегерин и RANKL обнаруживаются в артериях человека, но исключительно в гладкомышечных клетках меди артерий [17]. Установлено, что остеопротегерин экспрессируется в культуре сосудистых ГМК коронарных артерий, подавляет кальцификацию сосудистых ГМК, связывая RANKL [14]. Активация посредством RANKL рецептора RANK на клетках-предшественниках остеокластов необходима для их созревания [18].

Уровень остеопротегерина значительно повышен у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (как на диализной, так и на додиализной стадиях) и ассоциирован у них не только со степенью кальциноза артерий, но и с общей смертностью [19]. Обнаружено, что пациенты с метаболическим синдромом ($n = 60$) имели более высокий уровень остеопротегерина, чем пациенты без него ($n = 178$); содержание остеопротегерина коррелировало со значением индекса массы тела ($r = 0,200$, $p = 0,005$) [20]. У больных с выявленными атеросклеротическими поражениями сосудов (вне зависимости от локализации) и у имеющих кальцинаты в коронарных артериях концентрация остеопротегерина в крови была повышена ($p = 0,008$) [21]. Также установлено, что остеопротегерин экспрессируется в жировой ткани, при этом у пациентов с метаболическим синдромом — в значительно большей степени, чем без него [22].

Обнаружено различие генеза кальцификации атеросклеротических бляшек сонных и бедренных артерий, для последних характерна большая степень отложения кальцинатов. Экспрессию остеопротегерина, RANK и RANKL анализировали с помощью иммунохимического исследования в 40 гистологических образцах сонных и

бедренных артерий. Остеопротегерин и RANKL в крови определяли количественно с использованием иммуноферментного анализа (ELISA). Остеопротегерин окрашивался значительно чаще в сонных артериях, особенно в липидном ядре бляшек, чем в образцах бедренных атеросклеротических бляшек. Экспрессия остеопротегерина коррелировала со степенью инфильтрации ткани макрофагами, более обильной в образцах сонных артерий. Концентрация остеопротегерина плазмы крови была значительно ниже среди пациентов, у которых исследовали гистологический материал сонных артерий (по сравнению с исследуемым материалом бедренных артерий), тогда как RANK и RANKL экспрессировались в равной степени в образцах и сонных, и бедренных артерий. Каротидные атеросклеротические бляшки были менее богаты кальцием, чем образцы бедренных бляшек, чаще экспрессировали остеопротегерин, при этом уровень этой экспрессии коррелировал со степенью инфильтрации макрофагов в бляшках. Результаты проведенного исследования подтверждают важную роль остеопротегерина в дифференцировании кальцификации в бляшках сонных и бедренных артерий [23].

ОСТЕОПОНТИН

Остеопонтин является одним из основных неколлагеновых белков костного матрикса, относится к семейству гликопротеинов, регулирующих минерализацию костей и зубов SIBLING (малый интегрин-связывающий лиганд, N-связанный гликопротеин), синтезируется остеобластами, остеоцитами и остеокластами. Остеопонтин — «кислый» белок, который несет интегриновую последовательность распознавания (так называемую RGD-последовательность) и кальций-связывающий сайт, который позволяет крепко связывать остеопонтин с гидроксиапатитом [24]. Таким образом, при экспрессии в местах кальцификации (*in vivo* как в атеросклеротических бляшках, так и в медиі сосудов) остеопонтин образует белковый мостик, который связывает внеклеточный матрикс с кальцием [25].

Остеопонтин экспрессируется различными типами клеток, в том числе сосудистыми ГМК, макрофагами, где выступает в роли цитокина, участвуя в опсонизации и хемотаксисе посредством передачи сигналов интегрин в неминерализованные ткани. Остеопонтин вносит свой вклад в костный гомеостаз, подавляя минерализацию и стимулируя дифференцировку остеокластов, усиливая их активность. Его влияние на остеокластогенез усиливает экспрессию RANKL и снижает экспрессию остеопротегерина в стромальных клетках [26]. Связывание остеопонтина

с интегрином на остеокластах приводит к снижению содержания кальция в цитозоле и активации остеокластической резорбции, он также индуцирует экспрессию карбоангидразы II, которая создает кислую среду, необходимую для резорбции [27].

В эксперименте у мышей с дефицитом остеопонтина не развивалась спонтанная кальцификация, что соответствовало его более низкой экспрессии в сосудистых ГМК. Однако когда мышей с дефицитом остеопонтина скрестили с мышами с дефицитом MGP или в рацион вводили корм с высоким содержанием фосфатов, кальцификация усиливалась, это позволило предположить, что остеопонтин действует как индукционный ингибитор кальцификации [3].

Кроме ремоделирования миокарда остеопонтин принимает активное участие в атерогенезе, в частности, обеспечивая кальцификацию атеросклеротических бляшек и влияя на стабильность их покрышек [28]. Остеопонтин и MGP экспрессируются в большом количестве в атеросклеротических бляшках эндотелиоцитами, макрофагами и ГМК. Значительное количество мРНК и белка остеопонтина ассоциируется с некротическими липидными ядрами и локусами кальцификации. На стадии фиброатеромы экспрессия остеопонтина выявляется в пенистых клетках липидного ядра, а в фиброкальцифицированных бляшках — в CD68-позитивных макрофагах, окружающих некротическое ядро, в отложениях минерального кальция и в ламеллярных костных структурах [29]. Кроме того, негативная роль остеопонтина в кальцификации медиі была описана и у пациентов с терминальной почечной дисфункцией, находящихся на гемодиализе.

Показано, что содержание остеопонтина в интима/медиі артерий увеличивается после воздействия альдостерона и ангиотензина II. Предполагается, что остеопонтин обуславливает пролиферацию ГМК и деградацию эластической мембраны медиі артерий, что рассматривается как одна из начальных стадий ремоделирования сосудов [30].

Концентрация остеопонтина в миокарде существенно возрастает при сахарном диабете 2 типа, кардиомиопатии, ожирении, атеросклерозе, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, инсульте, а также при образовании неоинтимы после сосудистых вмешательств [31, 32]. Установлена прямая зависимость между содержанием остеопонтина и выраженностью кальцификации атеросклеротической бляшки, жесткостью сосудистой стенки, а также риском тромбоза. Полагают, что остеопонтин является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением диастолической функции миокарда, тем са-

мым играет важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности.

ОСТЕОНЕКТИН

Остеонектин (культуральный белок шока) — неколлагеновый гликопротеин костной ткани, избирательно связывающий соли кальция и фосфора с коллагеном. Остеонектин усиленно экспрессируется клетками, присутствующими в стенке сосуда при прогрессировании атеросклероза, а именно при кальцификации атеросклеротической бляшки. По мнению некоторых исследователей, высокое содержание в периферическом кровотоке остеонектин-положительных клеток может отражать наличие продуктивного этапа воспалительного процесса в сосудистой стенке [30, 33].

Остеонектин обнаруживается как в минерализованных, так и в неминерализованных тканях. Его экспрессия тесно связана с экспрессией фибриллярных коллагенов, особенно коллагена типа I. Белковый компонент остеоида (костной ткани на стадии формирования, предшествующей минерализации ее межклеточного вещества) представлен в основном коллагеном типа I (94 %) и рядом неколлагеновых белков. Механические свойства кости в значительной степени связаны с минеральным составом остеоида. Остеонектин содержит как коллаген-связывающий домен, так и область связывания гидроксиапатита [34]. В остеоиде остеонектин связывает коллаген и кристаллы гидроксиапатита и усиливает минерализацию коллагенового матрикса в костях, выделяя ионы кальция. Таким образом, остеонектин необходим для инициации кристаллизации и является центром нуклеации костной ткани, поддерживая осаждение кальция и фосфатов в присутствии коллагена. Остеонектин способен связывать фибриллярные коллагены I, III и V типов, а также коллаген IV базальной мембраны [34–36].

Вероятные механизмы, с помощью которых остеонектин оказывает влияние на формирование кальцинатов атеросклеротических бляшек, связаны с его участием в дифференцировке и активации остеобластов/остеокластов, а также в отложении и минерализации коллагенов [37].

Экспрессия остеонектина клетками сосудов повышается при прогрессировании атеросклероза, а именно при кальцификации атеросклеротической бляшки. Значимые корреляции также отмечены между содержанием в крови остеонектина и наличием каротидного атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. Выявлено, что концентрация остеонектина в сыворотке крови мужчин с коронарным атеросклерозом более чем в 2 раза выше, чем мужчин без ИБС. В кро-

ви пациентов с ИБС обнаружено значительное увеличение количества клеток, экспрессирующих остеонектин, в отличие от здоровых доноров. Согласно данным исследования гистологического материала интимы/меди коронарных артерий, у 69 % мужчин с коронарным атеросклерозом выявлен атеросклероз сонных артерий и кальциноз коронарных артерий, в том числе при гистологическом исследовании атеросклеротических бляшек с кальцинозом обнаружены признаки оссификации и развития хрящевой ткани. Установлены корреляционные связи между содержанием в крови остеонектина и липидных и воспалительных биомолекул [38, 39].

Таким образом, повышенное количество остеонектин-положительных клеток можно рассматривать как новый показатель наличия и развития атеросклеротического поражения сосудов человека.

ОСТЕОКАЛЬЦИН

Остеокальцин (костный Gla-белок) — неколлагеновый протеин костного матрикса и дентина, наиболее специфичный белок костной ткани, витамин К-зависимый протеин. Он синтезируется остеобластами и содержится преимущественно в минерализованной костной ткани. Остеокальцин служит посредником в минерализации костного матрикса. Остеокальцин и его фрагменты обладают хемотаксическими свойствами в отношении клеток, являющихся потенциальными предшественниками остеокластов и остеобластов. Имеются предположения об участии остеокальцина в пополнении количества остеокластов и их активации. Показана корреляция между скоростью костного образования, измеренной гистоморфометрически, и уровнем циркулирующего в крови остеокальцина [40, 41].

Остеокальцин сыворотки крови служит биохимическим маркером ремоделирования костной ткани. Показано, что его содержание в крови повышено у женщин с атеросклерозом аорты. На стадии ранних атеросклеротических поражений (липидные полосы) экспрессия остеокальцина наблюдается также в наполненных липидами пенистых клетках макрофагального происхождения. На стадии фиброатеромы значительная экспрессия остеокальцина отмечается в пенистых клетках липидного ядра. В фиброкальцифицированных бляшках остеокальцин обнаружен в CD68-позитивных макрофагах, окружающих некротическое ядро, и в минеральных отложениях кальция. При прогрессировании атеросклеротических поражений остеокальцин локализуется в кальциевых отложениях, что может указывать на его роль в развитии сосудистой кальцификации [42, 43].

По данным S. Seidu и соавторов [44], выполнивших метаанализ 33 обсервационных исследований (проспективных и ретроспективных) с данными о 21021 обследованном, содержание общего остеокальцина в крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями существенно снижено (2,58 нг/мл, 95 % ДИ 3,85–1,32). Проспективные данные показали обратную зависимость между уровнем в крови остеокальцина и степенью кальцификации аорты и коронарных артерий, а также толщиной интимы/меди сонных артерий. Данные наблюдений подтверждают обратную зависимость между концентрацией общего циркулирующего остеокальцина сыворотки крови и риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

В исследовании Н. Zhang и соавторов установлено, что незрелые эндотелиальные клетки-предшественники, экспрессирующие остеокальцин, могут опосредовать кальцификацию сосудов при ИБС. У 76 из 224 участников исследования был острый инфаркт миокарда, у 102 – нестабильная стенокардия, у 46 – стабильная стенокардия напряжения. Количество циркулирующих остеокальцин-положительных незрелых эндотелиальных клеток-предшественников (ЕРС) анализировали с помощью проточной цитометрии. Степень кальцификации определяли с помощью МСКТ-ангиографии. Уровень остеокальцин-положительных ЕРС и депозитов кальция был значительно выше при остром коронарном синдроме, чем при стенокардии напряжения; выявлена положительная корреляция между количеством остеокальцин-положительных ЕРС и частотой «пятнистой» кальцификации, а также содержанием высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) и сывороточной щелочной фосфатазы у пациентов с острым коронарным синдромом и нестабильной стенокардией. Таким образом, увеличение количества циркулирующих остеокальцин-положительных ЕРС связано с более высокой частотой «пятнистой» кальцификации у пациентов с острым коронарным синдромом, а увеличение содержания hs-CRP и щелочной фосфатазы в сыворотке крови способствует повышению количества остеокальцин-положительных ЕРС [45].

Исследовались гистологические образцы, полученные после каротидной эндартерэктомии, в том числе ко-локализация в препаратах агрегатов тромбоцитов, макрофагов, остеокальцина и кальцификатов. Показано, что тромбоциты экспрессируют остеокальцин, причем в зонах локализации CD63 в δ -гранулах клеток, а при активации высвобождают его во внеклеточную среду. Количество остеокальцина в циркулирующих тромбоцитах и высвобождаемое во внеклеточную среду было значительно выше у пациентов с атеросклерозом сонных артерий, чем у пациен-

тов контрольной группы, несмотря на сходные уровни остеокальцина в сыворотке крови [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы проведено много исследований, посвященных изучению факторов и маркеров кальцификации сосудистой стенки, а также атеросклеротических бляшек коронарных и сонных артерий. Результаты выполненных исследований позволяют уточнять и дополнять известные механизмы кальцификации сосудистой стенки. На сегодняшний день наиболее изучены четыре основных маркера сосудистой кальцификации – остеопротегерин, остеоопонтин, остеоонектин и остеокальцин. Однако несмотря на проводимые исследования, остается еще много нерешенных вопросов в проблеме кальцификации сосудистой стенки.

БЛАГОДАРНОСТИ

Литературный обзор выполнен в рамках бюджетной НИР по Государственному заданию № 0324-2018-0001 и по гранту РФФИ № 19-015-00055а «Роль сосудистого кальциноза в стабильности и нестабильности атеросклеротических бляшек».

ЛИТЕРАТУРА

1. Gross M.L., Meyer H.P., Ziebart H. et al. Calcification of coronary intima and media: immunohistochemistry, backscatter imaging, and X-ray analysis in renal and nonrenal patients // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 2, N 1. P. 121–134.
2. Kurabayashi M. Bone and calcium update; diagnosis and therapy of bone metabolism disease update. Calcification of atherosclerotic plaques: mechanism and clinical significance // Clin. Calcium. 2011. Vol. 21, N 12. P. 43–50. doi: C111217931800
3. Bäck M., Aranyi T., Cancela M.L. et al. Endogenous calcification inhibitors in the prevention of vascular calcification: a consensus statement from the COST action EuroSoftCalcNet // Front. Cardiovasc. Med. 2019. Vol. 18, N 5. P. 196–201. doi: 10.3389/fcvm.2018.00196
4. Di Bartolo B.A., Cartland S.P., Harith H.H. et al. TRAIL-deficiency accelerates vascular calcification in atherosclerosis via modulation of RANKL // PLoS One. 2013. Vol. 8, N 9. P. e74211. doi: 10.1371/journal.pone.0074211
5. Ikeda K., Souma Y., Akakabe Y. et al. Macrophages play a unique role in the plaque calcification by enhancing the osteogenic signals exerted by vascular smooth muscle cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2012. Vol. 425, N 1. P. 39–44. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.07.045
6. Kurabayashi M. Vascular calcification - pathological mechanism and clinical application - role of vascular smooth muscle cells in vascular calcification // Clin. Calcium. 2015. Vol. 25, N 5. P. 661–669. doi: C11505661669

7. Sugiyama T., Yamamoto E., Fracassi F. et al. Calcified plaques in patients with acute coronary syndromes // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2019. Vol. 12, N 6. P. 531–540. doi: 10.1016/j.jcin.2018.12.013
8. Davaine J.M., Quillard T., Brion R. Osteoprotegerin, pericytes and bone-like vascular calcification are associated with carotid plaque stability // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 9. ID e107642. doi: 10.1371/journal.pone.0107642
9. Allison M.A., Hsi S., Wassel C.L. et al. Calcified atherosclerosis in different vascular beds and the risk of mortality // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32, N 1. P. 140–146. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.235234
10. Pesaro A.E., Katz M., Liberman M. et al. Circulating osteogenic proteins are associated with coronary artery calcification and increase after myocardial infarction // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 8. ID e0202738. doi: 10.1371/journal.pone.0202738
11. Quercioli A., Luciano Viviani G., Dallegrì F., Mach F., Montecucco F. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin pathway is a promising target to reduce atherosclerotic plaque calcification // *Crit. Pathw. Cardiol.* 2010. Vol. 9, N 4. P. 227–230. doi: 10.1097/HPC.0b013e318200ec27
12. Ostric M., Kukuljan M., Markić D. et al. Expression of bone-related proteins in vascular calcification and its serum correlations with coronary artery calcification score // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2019. Vol. 33, N 1. P. 29–38.
13. Вербовой А.Ф., Цанава И.А., Митрошина Е.В., Шаронова Л.А. Остеопротегерин – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний // *Терапевт. арх.* 2017. Т. 89, № 4. С. 91–94. doi: 10.17116/terarkh201789491-94
14. Rattazzi M., Faggini E., Bertacco E. et al. RANKL expression is increased in circulating mononuclear cells of patients with calcific aortic stenosis // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2018. Vol. 11, N 4. P. 329–338. doi: 10.1007/s12265-018-9804-2
15. Mohammadpour A.H., Shamsara J., Nazemi S. et al. Evaluation of RANKL/OPG serum concentration ratio as a new biomarker for coronary artery calcification: A pilot study // *Thrombosis*. 2012. Vol. 12. ID 306263. doi: 10.1155/2012/306263
16. Quercioli A., Montecucco F., Bertolotto M. et al. Coronary artery calcification and cardiovascular risk: the role of RANKL/OPG signalling // *Eur. J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 40, N 7. P. 645–654. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02308.x
17. Rochette L., Meloux A., Rigal E. et al. The role of osteoprotegerin in vascular calcification and bone metabolism: The basis for developing new therapeutics // *Calcif. Tissue Int.* 2019. Vol. 105, N 3. P. 239–251. doi: 10.1007/s00223-019-00573-6
18. Panizo S., Cardus A., Encinas M. et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANKL/BMP4-dependent pathway // *Circ. Res.* 2009. Vol. 104, N 9. P. 1041–1048. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.189001
19. Krzanowski M., Krzanowska K., Dumnicka P. et al. Elevated circulating osteoprotegerin levels in the plasma of hemodialyzed patients with severe artery calcification // *Ther. Apher. Dial.* 2018. Vol. 22, N 5. P. 519–529. doi: 10.1111/1744-9987.12681
20. Ahmed S., Sobh R. Predictive value of osteoprotegerin for early detection coronary artery calcification in type 2 diabetes mellitus patients in correlation with extent of calcification detected by multidetector computed tomography // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2019. Vol. 11. P. 256–263. doi: 10.2174/1871530319666190211122858
21. Kwon A., Choi Y.S., Choi Y.W. et al. Serum osteoprotegerin is associated with calcified carotid plaque: a Strobe-Compliant Observational Study // *Medicine*. 2016. Vol. 95, N 15. ID e3381. doi: 10.1097/MD.0000000000003381
22. Perez de Ciriza C., Moreno M., Restituto P. et al. Circulating osteoprotegerin is increased in the metabolic syndrome and associates with subclinical atherosclerosis and coronary arterial calcification // *Clin. Biochem.* 2014. Vol. 47, N 18. P. 272–278. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.004
23. Heymann M.F., Herisson F., Davaine J.M. et al. Role of the OPG/RANK/RANKL triad in calcifications of the atheromatous plaques: comparison between carotid and femoral beds // *Cytokine*. 2012. Vol. 58, N 2. P. 300–306. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.004
24. Icer M.A., Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin // *Clin. Biochem.* 2018. Vol. 59. P. 17–24. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003
25. Lok Z.S.Y., Lyle A.N. Osteopontin in vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019. Vol. 39, N 4. P. 613–622. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311577
26. Li X.Y., Chen R., Zhong W. et al. CD137 signaling promotes the formation of plaque calcification via inhibiting the fusion of autophagy and lysosomal in Apo E(-/-) mice // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing ZaZhi*. 2017. Vol. 45, N 12. P. 1078–1085. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.12.013
27. Higgins C.L., Isbilir S., Basto P. et al. Distribution of alkaline phosphatase, osteopontin, RANK ligand and osteoprotegerin in calcified human carotid atheroma // *Protein J.* 2015. Vol. 34, N 5. P. 315–328. doi: 10.1007/s10930-015-9620-3
28. Polonskaya Y.V., Kashtanova E.V., Murashov I.S. et al. Associations of osteocalcin, osteoprotegerin, and calcitonin with inflammation biomarkers in atherosclerotic plaques of coronary arteries // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. Vol. 162, N 6. P. 726–729. doi: 10.1007/s10517-017-3698-x
29. Ikeda T., Shirasawa T., Esaki Y. et al. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 92, N 6. P. 2814–2820.
30. Dolzhenko A., Richter T., Sagalovsky S. Vascular calcification, atherosclerosis and bone loss (osteoporosis): new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy // *Альм. клин. мед.* 2016. Т. 44, № 4. С. 513–534.
31. Zwakenberg S.R., van der Schouw Y.T., Schalkwijk C.G., Spijkerman A.M.W., Beulens J.W.J. Bone markers and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients // *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. Vol. 17, N 1. P. 45. doi: 10.1186/s12933-018-0691-2
32. Zhang M., Sara J.D., Wang F.L. et al. Increased plasma BMP-2 levels are associated with atherosclerosis burden and coronary calcification in type 2 diabetic patients // *Cardiovasc. Diabetol.* 2015. Vol. 14. ID 64. doi: 10.1186/s12933-015-0214-3

33. Jeremias Z., Rat N., Benedek I. et al. High iliac calcium score is associated with increased severity and complexity of peripheral arterial disease and predicts global atherosclerotic burden // *Vasa*. 2018. Vol. 47, N 5. P. 377–386. doi: 10.1024/0301-1526/a000718
34. Rosset E.M., Bradshaw A.D. SPARC/osteonectin in mineralized tissue // *Matrix Biol.* 2016. Vol. 52–54. P. 78–87. doi: 10.1016/j.matbio.2016.02.001
35. Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Пашенцева А.В. Взаимосвязь патогенеза атеросклероза и остеопороза // *Ожирение и метаболизм*. 2016. Т. 13, № 4. С. 8–14. doi: 10.14341/OMET201648-14
36. García-Gómez M.C., Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: A shared scenario // *Clin. Investig. Arterioscler.* 2019. Vol. 6. ID S0214. doi: 10.1016/j.arteri.2019.03.008
37. Ciceri P., Elli F., Cappelletti L. Osteonectin (SPARC) expression in vascular calcification: in vitro and ex vivo studies // *Calcif. Tissue Int.* 2016. Vol. 99, N 5. P. 472–480.
38. Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Волков А.М., Полонская Я.В., Иванова М.В. Связь остеоонектина с некоторыми биомаркерами при стенозирующем атеросклерозе и кальцинозе коронарных артерий // *Рос. кардиол. журн.* 2010. № 4. С. 20–24.
39. Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Воевода М.И. Связь остеоонектина с воспалительными, окислительными и липидными биомаркерами при коронарном атеросклерозе и его осложнениях // *Атеросклероз и дислипидемии. Рос. кардиол. журн.* 2014. № 4. С. 20–25.
40. Дрыгина Л.Б., Корсакова Н.Е. Роль белков костного матрикса в регуляции сосудистой кальцификации // *Клин.-лаб. консилиум*. 2009. № 5. С. 14–20.
41. Evrard S., Delanaye P., Kamel S. et al. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers // *Clin. Chim. Acta*. 2015. 438. P. 401–414. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.034
42. Akers E.J., Nicholls S.J., Di Bartolo B. A plaque calcification // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019. Vol. 29. P. 119–125. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311574
43. Emoto M., Mori K., Lee E. et al. Fetuin-A and atherosclerotic calcified plaque in patients with type 2 diabetes mellitus // *Metabolism*. 2010. Vol. 59, N 6. P. 873–878. doi: 10.1016/j.metabol.2009.10.005
44. Seidu S., Kunutsor S.K., Khunti K. Association of circulating osteocalcin with cardiovascular disease and intermediate cardiovascular phenotypes: systematic review and meta-analysis // *Scand. Cardiovasc. J.* 2019. Vol. 22. P. 1–10. doi: 10.1080/14017431.2019.1655166
45. Zhang H., Wang L.J., Si D.L. et al. Correlation between osteocalcin-positive endothelial progenitor cells and spotty calcification in patients with coronary artery disease // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2015. Vol. 42, N 7. P. 734–739. doi: 10.1111/1440-1681.12366
46. Foresta C., Strapazzon G., De Toni L. et al. Platelets express and release osteocalcin and co-localize in human calcified atherosclerotic plaques // *J. Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 11, N 2. P. 357–365. doi: 10.1111/jth.12088

BIOCHEMICAL MARKERS OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE CALCIFICATION

N.A. Maslatsov, Yu.I. Ragino

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

The literature review highlights the results of foreign and Russian studies of recent years, devoted to the study of biochemical factors and potential biomarkers of calcification of the vascular wall, as well as atherosclerotic plaques of the coronary and carotid arteries. The results of the studies allow to clarify and to supplement the known mechanisms of calcification of the vascular wall. To date, the four most studied biomarkers of vascular calcification are most studied – osteoprotegerin, osteopontin, osteonectin and osteocalcin.

Keywords: arterial calcification, atherosclerotic plaque, potential biomarkers, osteoprotegerin, osteopontin, osteonectin, osteocalcin.

*Статья поступила 23 сентября 2019 г.
Принята к печати 2 декабря 2019 г.*

ДИСЛИПИДЕМИИ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

М.С. Трошина, Д.В. Денисова

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

Профилактика заболеваний зрелого возраста с детства – одна из важнейших целей в современной медицине. Особенно это актуально в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, которые занимают первое место в структуре смертности в мире, в том числе в Российской Федерации. Начальные проявления атеросклероза формируются уже в подростковом периоде. Нарушение обмена липидов – дислипидемия (ДЛП) – предшествует появлению атеросклероза. У 40–55 % детей с ДЛП будут диагностированы нарушения липидного профиля и в старшем возрасте. В настоящем обзоре представлены данные о распространенности ДЛП, причинах и особенностях терапии в детском возрасте.

Ключевые слова: липидный профиль крови, дислипидемии, подростки, медикаментозная терапия, профилактика.

Дислипидемия (ДЛП) – это термин, обозначающий нарушения липидного обмена, приводящие к изменению уровней липидов в плазме крови [1]. Основными липидами плазмы крови являются фосфолипиды, жирные кислоты, триглицериды (ТГ), свободный и эстерифицированный холестерин (ХС). Липиды, являясь гидрофобными соединениями, циркулируют в плазме крови в связанной с белками форме и образуют липопротеины низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности. В норме ЛПНП содержат примерно 70 %, а ЛПВП – 20 % общего ХС плазмы. ТГ в основном содержат хиломикроны (ХМ) и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Деление на классы основано на различиях липопротеинов по плотности и подвижности при электрофорезе. Липопротеины также различаются по входящему в их состав апопротеину: содержащие апо В (ЛПНП и ЛПОНП) и апо А (ЛПВП) [2]. В качестве рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний основное внимание в изучении ДЛП уделяется повышению уровня общего ХС (гиперхолестеринемия, ГХС), его атерогенной фракции ХС ЛПНП (гиперХС ЛПНП), снижению содержания ХС ЛПВП (ги-

поХС ЛПВП), а также гипертриглицеридемии (ГТГ) [3, 4].

В подростковом возрасте ДЛП не считается заболеванием, но является фактором риска, приводящим к развитию атеросклероза [1, 5]. Дети и подростки с семейной историей сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (инфаркт миокарда до 55 лет, ишемическая болезнь сердца (ИБС), периферический атеросклероз, установленные в возрасте до 55 лет) или с хотя бы одним родителем, у которого повышено содержание ХС в крови (≥ 240 мг/дл), находятся в зоне риска развития ГХС и ИБС. Таким детям назначается ежегодный липидный скрининг. Скрининговое обследование также рекомендовано тем детям, у которых нет данных о родителях. Врач может решить определить уровень ХС в крови у детей и подростков, которые сами находятся в зоне высокого риска развития ИБС, независимо от семейной истории ССЗ: курящих, потребляющих избыточное количество насыщенных жирных кислот и ХС или страдающих избыточной массой тела [6]. У 40–55 % детей с ДЛП могут регистрироваться атерогенные нарушения липидного профиля и связан-

Трошина Мария Сергеевна – ординатор по специальности «терапия», м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, e-mail: mari_tr@mail.ru

Денисова Диана Вахтанговна – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории профилактической медицины, руководитель Центра здоровья подростков, e-mail: denisovadiana@gmail.com

ные с атеросклерозом заболевания в старшем возрасте [7, 8].

Классификация D.S. Friedricksen выделяет несколько типов наследственных гиперлипидемий (ГЛП) по характеру биохимических нарушений.

I тип — гиперхиломикронемия, характеризуется повышенным уровнем ТГ и проявляется у детей до 10-летнего возраста абдоминальными болями, частота выявления среди всех ГЛП составляет менее 1 %;

IIa тип — гипер-B-липопротеидемия (гиперХС ЛПНП), при этом типе сохраняет нормальное содержание уровень ХС ЛПОНП и ТГ, частота встречаемости среди всех ГЛП составляет 11 %;

IIb тип — гиперХС ЛПНП и ГТГ, частота выявления этого типа составляет 42 %, клинические симптомы у детей возникают в первые пять лет жизни и проявляются появлением ксантом, ранним атеросклерозом;

III тип — это ДЛП, индуцированная углеводами, характеризуется высоким содержанием ХС ЛПОНП (гиперХС ЛПОНП) и ГХС, нередко сочетается с ожирением, сахарным диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени, гиперурикемией, частота выявления 1–8 %;

IV тип проявляется гиперХС ЛПОНП при нормальном или сниженном уровне ХС ЛПНП и отсутствии ХМ. Клиническая картина может наблюдаться у детей в различном возрасте, чаще в старшем: это абдоминальное ожирение, проявления сахарного диабета. Встречается в 17–37 % случаев;

V тип характеризуется гиперХС ЛПНП и гиперхиломикронемией, наблюдается он в 6–7 % случаев и проявляется абдоминальными болями, вплоть до панкреонекроза [2, 9].

Американская кардиологическая ассоциация предлагает следующие критерии ДЛП: ГХС отмечается при уровне ОХС ≥ 200 мг/дл, гиперХС ЛПНП — при содержании ХС ЛПНП ≥ 130 мг/дл, ГТГ — при уровне ТГ ≥ 150 мг/дл, гипоХС ЛПВП — при концентрации ХС ЛПВП < 35 мг/дл [10]. Это соответствует критериям Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program (NCEP)), где определение ДЛП у детей и подростков основано на процентильных распределениях содержания ХС и ХС ЛПНП, полученных в ходе широкомасштабных популяционных исследований. Высокий уровень ХС (> 95 процентиля) регистрируется при его концентрации ≥ 200 мг/дл, пограничный (75–95 процентиля) — при содержании от 170 до 199 мг/дл, оптимальным (< 75 процентиля) считается уровень ХС < 170 мг/дл. ГиперХС ЛПНП выявляется при концентрации ХС ЛПНП ≥ 130 мг/дл, по-

граничный уровень — от 110 до 129 мг/дл, оптимальный — < 110 мг/дл [11].

Однако эта классификация имеет ряд ограничений. Во-первых, в ней не отражены изменения концентрации липидов в связи с возрастом и полом. Во-вторых, 75-й и 95-й процентиля (25 и 5 для ХС ЛПВП) были выбраны произвольно и не несут в себе никакой клинической значимости. И в-третьих, классификация NCEP основана на старом популяционном исследовании 80-х годов. C.J. Jolliffe et al., основываясь на данных Национального исследования здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)) с 1988 по 2002 г., сформулировал новую классификацию нормальных значений липидов для подростков от 12 до 20 лет, в зависимости от возраста и пола [12], однако эта классификация пока широко не используется. В исследовании C.G. Magnussen et al. выполнена сравнительная характеристика этих двух классификаций, которая показала, что критерии NCEP для повышенных значений ХС, ХС ЛПНП, ТГ обладают лучшей прогностической значимостью по сравнению с критериями NHANES, а для диагностики снижения ХС ЛПВП предпочтительнее использовать критерии NHANES [8].

По данным NHANES I–III (1999–2000), средний уровень ХС у детей на 48 мг/дл ниже, чем во взрослой популяции среднего возраста, за счет более низких значений ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП. Содержание ХС сохраняет пиковое значение в возрасте с 8 до 11 лет, потом начинает снижаться, а по достижении 16-летнего возраста снова начинает расти. Эта динамика наблюдается как у девочек, так и у мальчиков. Аналогично изменяется и уровень ХС ЛПНП. Концентрация ТГ у девочек достигает своего наивысшего значения в возрасте 11 лет, затем снижается, а с 15 лет вновь начинает расти. Среднее значение ХС ЛПВП до 11 лет у мальчиков выше, чем у девочек. После 11 лет уровень ХС ЛПВП начинает снижаться у лиц обоих полов, и к 18 годам составляет в среднем 44,8 мг/дл у мальчиков и 52,5 мг/дл у девочек [13].

Распространенность ДЛП существенно варьирует в мире, однако неуклонно растет. Особое беспокойство вызывает тенденция к повышению смертности от ССЗ среди лиц молодого возраста [14, 15]. Увеличение распространенности ДЛП больше характерно для населения развивающихся стран из-за урбанизации и изменения привычек питания [16, 17]. Например, избыточное потребление мясных продуктов и фастфуда связано со снижением содержания ХС ЛПВП у девочек, а чрезмерное потребление конфет и молочных продуктов ассоциировано с ГТГ

[18]. Некоторые исследования говорят о том, что ДЛП чаще встречается у детей, живущих в семьях с более высоким уровнем дохода [19, 20]. Но, по данным из Эквадора, у детей из сельской местности ДЛП регистрируется в 2,8 раза чаще, чем у городского детского населения [21].

В Иране распространенность среди подростков ГХС, ГТГ, гиперХС ЛПНП и гипоХС ЛПВП составила 48, 50, 20 и 88 % соответственно [22], в Таиланде — 1,2 % (ГХС) и 10,6 % (ГТГ) [23]. В исследовании испанских ученых, в котором участвовало 208 детей (101 мальчик, 107 девочек) в возрасте $10,4 \pm 1,0$ года, встречаемость ДЛП достигала 38 %, а у детей с ожирением — 54 % [24]. Исследование, проводившееся в Дании с октября 2010 г. по февраль 2015 г., включило в себя 2141 человека (из них девочек 1275) в возрасте от 6 до 19 лет (средний возраст составил 11,5 года). Кроме того, была набрана группа детей с ожирением из 1421 человека того же возрастного периода (средний возраст — 11,8 года). ДЛП встречалась у 6,4 % детей в первой группе и у 28 % детей в группе с ожирением [25]. В результате выполнения ретроспективного анализа историй болезней 823 детей от 2 до 18 лет с диагнозом «ожирение» (2001–2013 гг., Анкара) в 42,9 % случаев была зафиксирована ДЛП: в 21,7 % — ГТГ, в 19,7 % — гипоХС ЛПВП, в 18,6 % — ГХС, в 13,7 % — гиперХС ЛПНП. С возрастом и с увеличением индекса массы тела росла и распространенность ДЛП, при этом различий в частоте ДЛП у лиц разного пола достоверно не было выявлено [26].

В Германии для оценки уровня липидов использовалась популяционная выборка из исследования LIFE Child study. Был отобран 2571 человек в возрасте от 0,5 до 16 лет. В ходе анализа данных показано, что у девочек содержание ХС, ХС ЛПНП и ТГ выше, чем у мальчиков. При этом концентрация ХС и ХС ЛПНП достигает пикового значения у девочек на два года раньше, чем у мальчиков. ГХС зафиксирована у 7,8 %, гиперХС ЛПНП — у 6,1 %, гипоХС ЛПВП — у 8,0 % детей. ГТГ среди лиц 0–9 лет встречалась у 22,1 %, а среди лиц 10–16 лет — у 11,7 % [27]. В США наметилась тенденция к снижению распространенности ДЛП у лиц от 8 до 17 лет [28]; в обзоре A.M. Rehak et al., в котором анализируется содержание липидов у 26 047 лиц 6–19 лет в 1999–2016 гг. (средний возраст 12,4 года, 51 % — женский пол), показано снижение уровня ХС с 164 мг/дл (1999–2000) до 155 мг/дл (2015–2016) и увеличение концентрации ХС ЛПВП с 52,5 мг/дл (2007–2008) до 55,0 мг/дл (2015–2016) [29].

В Российской Федерации (на примере г. Новосибирска) также наблюдается снижение со-

держания ГХС. С 1989 по 2009 г. в Новосибирске проведено пять одномоментных популяционных исследований среди подростков 14–17 лет (всего 3311 человек, 43 % мальчиков), в которых измерялся уровень общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ в крови. Частота ГХС за двадцать лет снизилась у мальчиков с 22,3 до 4,2 %, у девочек с 31,8 до 5,5 %. Распространенность гиперХС ЛПНП также уменьшилась за 20-летний период с 22,8 до 2,3 % у мальчиков и с 26,4 до 5,6 % у девочек, в основном в период с 1994 по 1999 г. Средние значения ХС ЛПВП и ТГ за 20-летний период не изменились. Распространенность гипоХС ЛПВП также стала значительно меньше у лиц обоих полов. Как и в случае с гиперХС ЛПНП, уменьшение частоты гипоХС ЛПВП произошло в основном в период с 1994 по 1999 г. К 2003 г. этот показатель у мальчиков продолжил снижение, у девочек не изменился. Распространенность ГТГ оставалась низкой во всех скринингах. Данные изменения липидного профиля произошли в период социально-экономической перестройки российского общества, сопровождавшейся значительным уменьшением индекса массы тела наряду со снижением потребления основных нутриентов и энергии [30, 31].

В г. Архангельске, относящемся к Европейскому Северу России, также проведено исследование липидного профиля у лиц от 7 до 17 лет в 2003 и 2011 гг. Аналогично данным г. Новосибирска, в 2011 г. по сравнению с 2003 г. реже встречались ГХС, гиперХС ЛПНП и гипоХС ЛПВП. Распространенность ГТГ возросла у девочек (в 2003 — $6,31 \pm 1,10$ %, в 2011 — $9,45 \pm 2,60$ %) [32].

ПРИЧИНЫ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Диагноз первичной ДЛП ставится в случае, когда выявлены изменения одного или нескольких показателей липидного обмена при отсутствии каких-либо заболеваний. О семейной ДЛП следует говорить тогда, когда аналогичные изменения обнаруживаются хотя бы у двух родственников. В основе семейных ДЛП присутствует нарушение метаболизма липидов, и их проявление может быть спровоцировано неправильным питанием или наличием стрессовых факторов. К врожденным ДЛП относятся нарушения липидного обмена, которые выявляются у ребенка с первых месяцев жизни, но не имеют наследственного или семейного характера и обусловлены неблагоприятными факторами, воздействовавшими на плод во внутриутробном периоде (хроническая гипоксия плода, сахарный диабет матери, ожирение, токсикозы второй половины беременности, нефропатии). Приобр-

ретенные ДЛП могут развиваться в разные периоды жизни ребенка при нарушении режима питания, гиподинамии, дисфункции желудочно-кишечного тракта [2].

Семейную ГХС следует заподозрить у ребенка с изолированным повышением содержания ХС ЛПНП > 160 мг/дл. Семейная ГХС — аутосомно-доминантное заболевание, связанное с мутацией рецептора ЛПНП [33, 34]. У гетерозигот по этой мутации высоки риски раннего инфаркта миокарда, инсульта и стеноза почечной артерии в возрасте до 50 лет, концентрация общего ХС составляет 300–500 мг/дл. У гомозигот уровень ХС значительно повышен (500–1000 мг/дл), ассоциирован с быстро прогрессирующим атеросклерозом и приводит к ССЗ уже в детстве и юности [35].

Умеренная ГТГ (150–500 мг/дл) часто сочетается у подростков с сахарным диабетом, избыточной массой тела и ожирением. Также уровень ТГ может повышаться на фоне гипотиреоза, синдрома поликистозных яичников и на фоне приема некоторых лекарств (оральные контрацептивы, изотретиноин). Лечение первоначальной причины приводит к нормализации содержания ТГ. Тяжелая ГТГ (уровень ТГ > 500 мг/дл) распространена значительно реже и встречается при «поломке» гена липопротеинлипазы. Терапия в таких случаях направлена на предотвращение развития панкреатита и включает в себя ограничение потребления жиров.

Еще одна наследственная форма — семейная комбинированная гиперлипидемия (ГЛП) — характеризуется смешанной ДЛП: концентрация ХС ЛПНП и ТГ может быть повышена или находится в пределах нормальных значений, уровень ХС ЛПВП снижается, присутствует выраженное количество мелких плотных частиц ЛПНП. Семейная комбинированная ГЛП, один из самых часто встречающихся наследственных синдромов, возникает вследствие гиперпродукции ХС ЛПНП [32].

ЛЕЧЕНИЕ

Для детей младше двух лет не дается строгих рекомендаций по ограничению употребления жиров или ХС, так как рост и развитие требуют много энергетических ресурсов. После двух лет у детей постепенно начинает формироваться свой пищевой рацион, который к пяти годам должен содержать не более 30 % и не менее 20 % калорий, полученных из жиров. Если дети начинают получать меньше калорий из жиров, то, чтобы дополучить эти калории, они должны начать есть больше зерновых продуктов, фруктов, овощей, молочных продуктов с низким содержанием жиров, бобовых продук-

тов, нежирное мясо, птицу, рыбу или другие богатые белком продукты.

Общие рекомендации по питанию: 1) достаточное потребление питательных веществ должно быть достигнуто с помощью широкого ассортимента продуктов питания; 2) потребление калорий должно быть адекватным для поддержания роста и развития и для достижения или сохранения желаемой массы тела. Для детей и подростков от 2 до 18 лет рекомендуется следующая схема потребления питательных веществ: 1) насыщенные жирные кислоты — 10 % от общего количества калорий; 2) общий жир на несколько дней не более 30 % общего количества калорий и не менее 20 % общего количества калорий; 3) ХС пищи не более 300 мг в сутки. Так как насыщенные жирные кислоты повышают содержание ХС в крови, основной акцент должен быть сделан на снижение потребления насыщенных жирных кислот до уровня менее 10 % [6].

Физическая активность является важным компонентом терапии ДЛП. Высокий показатель двигательной активности напрямую связан с увеличением продолжительности жизни и уменьшением риска развития ССЗ у детей и подростков [34]. ВОЗ разработаны следующие рекомендации по физической активности для детей и подростков: 1) минимальный суммарный объем физической активности для лиц в возрасте от 5 до 17 лет должен составлять не менее 60 мин в день; 2) двигательная нагрузка, превышающая 60 мин в день, обеспечивает дополнительные плюсы для здоровья; 3) основная часть ежедневных физических нагрузок должна относиться к аэробному типу [36].

В зависимости от выявленного уровня ХС ЛПНП определяется различная лечебная тактика. При нормальном содержании ХС ЛПНП (< 110 мг/дл) достаточно объяснить детям и подросткам основы правильного питания, анализ нужно повторять раз в пять лет. При пограничном уровне ХС ЛПНП (110–129 мг/дл) рекомендована диета step-one [37], повторный анализ проводится через год. При высокой концентрации (≥ 130 мг/дл) необходимо исключить вторичную причину гиперХС ЛПНП (патология щитовидной железы, печени, почек) и наследственный характер заболевания, также рекомендована диета (step-one, при необходимости step-two).

Лекарственная терапия рассматривается у детей старше 10 лет лишь после того, как соблюдение диетических рекомендаций и изменение образа жизни оказались неэффективными, и уровень ХС ЛПНП сохраняется > 190 мг/дл или > 160 мг/дл в сочетании с неблагоприятной семейной историей по ССЗ, или при наличии двух и более факторов риска ССЗ (несмотря на попытки их скорректировать).

У детей для лечения ГХС и гиперХС ЛПНП в основном используются секвестранты желчных кислот холестирамин и коlestипол, которые связывают желчные кислоты в просвете кишечника. Данные препараты эффективны, имеют небольшое количество побочных эффектов и безопасны в использовании у детей. Другие лекарственные препараты (статины) могут назначаться только по согласованию с врачом-липидологом [6]. У детей с наследственными формами ГЛП статинотерапия помогает снизить содержание ХС ЛПНП в 20–40 % случаев [38]. В Российской Федерации для использования у детей с ДЛП одобрены следующие статины: симвастатин с 10 лет, аторвастатин с 10 лет, флувастатин с 9 лет. В США правастатин одобрен с 8 лет, а розувастатин в странах Европейского союза — с 6 лет [35]. Начинать терапию необходимо с самой низкой дозировки, перед началом лечения следует измерить активность креатинфосфокиназы, аланин- и аспаратаминотрансферазы. Анализы повторяются через 4 и 8 недель, а затем контролируются раз в 3–6 месяцев. Если целевые значения ХС ЛПНП не достигаются в течение трех месяцев, то дозировка препарата титруется до максимальной эффективной [32].

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции» АААА-А19-119101490005-5 и при поддержке гранта РФФИ 19-013-00800 «Многолетняя динамика избыточной массы тела среди молодых россиян: оценка вклада генетических, поведенческих и социально-экономических факторов в рост распространенности ожирения в России».

ЛИТЕРАТУРА

1. Haney E.M., Huffman L.H., Bougatsos C. et al. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120, N 1. P. e189–e214.
2. Туркина Т.И., Щербакова В.Ю. Особенности дислипидемии у детей // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011. Т. 7, № 1. С. 65–69.
3. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D. et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. 2014. Vol. 129, N 25, Suppl. 2. P. S76–S99.
4. Giuliano I.C.B., Caramelli B. Dislipidemias na infância e adolescência // *Pediatrics*. 2008. Vol. 29. P. 275–285.
5. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011. Т. 10, № 6, Прил. 2. С. 1–64.
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood // *Pediatrics*. 1998. Vol. 101, N 1, Pt. 1. P. 141–147.
7. Lozano P., Henrikson N.B., Morrison C.C. et al. Lipid screening in childhood and adolescence for detection of multifactorial dyslipidemia: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA*. 2016. Vol. 31, N 6. P. 634–644.
8. Magnussen C.G., Raitakari O.T., Thomson R. et al. Utility of currently recommended pediatric dyslipidemia classifications in predicting dyslipidemia in adulthood: Evidence from the childhood determinants of adult health (CDAH) study, cardiovascular risk in young finns study, and bogalusa heart study // *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 32–42.
9. Fredrickson D.S. Die Klassifikation und Behandlung der Hyperlipidämien // *Hyperlipidämien*. Hsgb. G. Berg. Stuttgart: Georg Thieme, 1971. S. 7.
10. Kavey R.E., Daniels S.R., Lauer R.M. et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 1562–1566.
11. National Cholesterol Educational Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents // *Pediatrics*. 1992. Vol. 89, Suppl. P. 525–584.
12. Jolliffe C.J., Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents // *Circulation*. 2006. Vol. 114. P. 1056–1062.
13. Cook S., Auinger P., Huang T.T. Growth curves for cardio-metabolic risk factors in children and adolescents // *J. Pediatr.* 2009. Vol. 155, N 3, Suppl. 6. P. 6.e15–6.e26.
14. de Ferranti S.D. Childhood cholesterol disorders: The iceberg base or nondisease? // *Med. Clin. North Am.* 2012. Vol. 96. P. 141–154.
15. Демографический ежегодник России: стат. сб. Росстат. М., 2015. 263 с.
16. Gaziano T.A., Bitton A., Anand S. et al. Growing epidemic of coronary heart disease in low-and middle-income countries // *Curr. Probl. Cardiol.* 2010. Vol. 35. P. 72–115.
17. Esteghamati A., Khalilzadeh O., Mohammad K. et al. Secular trends of obesity in Iran between 1999 and 2007: National Surveys of Risk Factors of Non-communicable Diseases // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2010. Vol. 8. P. 209–213.
18. Vaz J.D.S., Buffarini R., Kac G. et al. Dietary patterns are associated with blood lipids at 18-year-olds: a cross-sectional analysis nested in the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort // *Nutr. J.* 2018. Vol. 17, N 1. P. 77.
19. de Alcântara Neto O.D., Silva R., Assis A.M., Pinto Ede J. Factors associated with dyslipidemia in children and adolescents enrolled in public schools of Salvador, Bahia // *Rev. Bras. Epidemiol.* 2012. Vol. 15. P. 335–345.
20. Misra A., Shrivastava U. Obesity and dyslipidemia in South Asians // *Nutrients*. 2013. Vol. 5. P. 2708–2733.
21. Ochoa-Avilés A., Andrade S., Huynh T. et al. Prevalence and socioeconomic differences of risk factors of cardiovascular disease in Ecuadorian adolescents // *Pediatr. Obes.* 2012. Vol. 7. P. 274–283.
22. Hovsepian S., Kelishadi R., Djalalinia S. et al. Prevalence of dyslipidemia in Iranian children and adoles-

- cents: A systematic review // J. Res. Med. Sci. 2015. Vol. 20, N 5. P. 503–521.
23. **Rerksupphol S., Rerksupphol L. et al.** Prevalence of dyslipidemia in Thai schoolchildren // J. Med. Assoc. Thai. 2011. Vol. 94. P. 710–715.
 24. **Sapunar J., Aguilar-Farías N., Navarro J. et al.** High prevalence of dyslipidemia and high atherogenic index of plasma in children and adolescents // Rev. Med. Chil. 2018. Vol. 146, N 10. P. 1112–1122.
 25. **Nielsen T., Lausten-Thomsen U., Fonvig C.E. et al.** Dyslipidemia and reference values for fasting plasma lipid concentrations in Danish/North-European White children and adolescents // BMC Pediatr. 2017. Vol. 17, N 1. ID 116.
 26. **Elmaoğulları S., Tepe D., Uçaktürk S.A. et al.** Prevalence of dyslipidemia and associated factors in obese children and adolescents // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2015. Vol. 7, N 3. P. 228–234.
 27. **Dathan-Stumpf A., Vogel M., Hiemisch A. et al.** Pediatric reference data of serum lipids and prevalence of dyslipidemia: Results from a population-based cohort in Germany // Clin. Biochem. 2016. Vol. 49, N 10–11. P. 740–749.
 28. **Kit B.K., Kuklina E., Carroll M.D. et al.** Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999–2012 // JAMA Pediatr. 2015. Vol. 169, N 3. P. 272–279.
 29. **Perak A.M., Ning H., Kit B.K. et al.** Trends in levels of lipids and apolipoprotein B in US youths aged 6 to 19 years, 1999–2016 // JAMA. 2019. Vol. 321, N 19. P. 1895–1905.
 30. **Денисова Д.В., Завьялова Л.Г., Иванова М.В.** Атерогенные дислипидемии в подростковом возрасте: многолетние популяционные исследования в Новосибирске (1989–2009) // Атеросклероз. 2012. Т. 1, N 8. С. 5–13.
 31. **Денисова Д.В., Завьялова Л.Г.** Многолетние тренды некоторых показателей физического развития подростков Новосибирска (популяционные исследования 1989–2009 гг.) // Бюл. СО РАМН. 2011. Т. 31, № 5. С. 84–89.
 32. **Малявская С.И., Лебедев А.В.** Особенности дислипидемий у детей и подростков г. Архангельска // Лечение и профилактика. 2014. № 9. С. 36–41.
 33. **Bamba V.** Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99, N 9. P. 3093–3102.
 34. **Usifo E., Leigh S.E., Whittall R.A. et al.** Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment // Ann. Hum. Genet. 2012. Vol. 76. P. 387–401.
 35. **Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др.** Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // Атеросклероз и дислипидемии. 2019. № 1. С. 5–43.
 36. World Health Organization et al. Global recommendations on physical activity for health. 2010.
 37. **Quivers E.S., Driscoll D.J., Garvey C.D. et al.** Variability in response to a low-fat low-cholesterol diet in children with elevated LDL-cholesterol levels // Pediatrics. 1992. Vol. 89. P. 925–929.
 38. **Daniels S.R., Gidding S.S., de Ferranti S.D.** Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia // J. Clin. Lipidol. 2011. Vol. 5. P. S30–S37.

DYSLIPIDEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

M.S. Troshina, D.V. Denisova

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

Prevention of adult diseases from childhood is one of the most important goals in modern medicine. This is especially true talking about cardiovascular diseases, which take first place in the structure of mortality in the world, including in the Russian Federation. The initial manifestations of atherosclerosis may be formed in early life period. Lipid disorders – dyslipidemia – precedes the appearance of atherosclerosis. 40–55 % of children with dyslipidemia are more likely to have lipid disorders in adulthood too. This review presents data on the prevalence of dyslipidemia, on the causes and therapy features in childhood.

Keywords: blood lipid profile, dyslipidemia, adolescents, drug therapy, prevention.

*Статья поступила 13 сентября 2019 г.
Принята к печати 2 декабря 2019 г.*