

ISSN 2078-256X (Print)  
ISSN 2949-3633 (Online)  
DOI 10.52727/2078-256X

# АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно - практический журнал

---

2025

Основан в 2004 г.

Том 21

---

# ATHEROSCLEROS

№ 4

**«АТЕРОСКЛЕРОЗ» («ATEROSCLEROZ»)**  
Научно-практический журнал

Основан в 2004 г.  
Периодичность: 4 раза в год

**УЧРЕДИТЕЛЬ**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)  
**Адрес:** 630090, Россия, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

**ИЗДАТЕЛЬ**

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

**АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ:**

630089, Россия, г. Новосибирск,  
ул. Бориса Богаткова, 175/1  
НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН  
Тел.: (383) 373-09-81  
Тел.-факс: (383) 264-25-16  
E-mail: atheroscleroz@gmail.com

Основной целью журнала «Атеросклероз» является обобщение научных и практических достижений в области изучения атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области диагностики, лечения и профилактики атеросклероза, результатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций за серией ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

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 по специальностям:

- 1.5.4. Биохимия (биологические науки),
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20. Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки),
- 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки)
- 1.5.3. Молекулярная биология (биологические науки)
- 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Журнал включен в Белый список 2-го уровня. Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://ateroscleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

Подписаться на журнал можно по Объединенному каталогу «Пресса России» и Подписному каталогу «Урал-Пресс» – 11223

Выход в свет 30.12.2025. Формат 60×84/8.  
Уч.-изд. л. 11,5. Усл. печ. л. 13,36  
Тираж 50 экз. Заказ № 274. Цена свободная

Отпечатано в Сибирском отделении РАН.  
**Адрес типографии:** 630090, Новосибирск,  
Морской просп., 2  
Тел.: (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

**Главный редактор:**

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

**Заместитель главного редактора:**

*В.В. Кухарчук* – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

**Ответственный секретарь:**

*Д.В. Денисова* – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

*М.И. Воевода* – академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

*В.В. Генкель* – д.м.н. (Челябинск, РФ)

*А.Д. Денисенко* – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

*М.В. Ежов* – д.м.н. (Москва, РФ)

*В.В. Кашталап* – д.м.н., доцент (Кемерово, РФ)

*В.Н. Максимов* – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

*С.К. Малютин* – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

*В.А. Метельская* – д.б.н., проф. (Москва, РФ)

*К.Ю. Николаев* – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

*С.Н. Покровский* – д.б.н., проф. (Москва, РФ)

*А.Н. Романова* – д.м.н. (Якутск, РФ)

*А.Н. Рябиков* – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

*И.В. Сергиенко* – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

*Д.А. Таянский* – д.м.н. (Санкт-Петербург, РФ)

*Л.Д. Хидирова* – д.м.н., доцент (Новосибирск, РФ)

*А.М. Чернявский* – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

*О.В. Цыганкова* – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

*Г.П. Арутюнов* – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

*О.Л. Барбараиш* – академик РАН, д.м.н., проф. (Кемерово, РФ)

*Ю.В. Белов* – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

*С.А. Бойцов* – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

*В.В. Власов* – академик РАН, д.х.н., проф. (Новосибирск, РФ)

*В.С. Гуревич* – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

*Р.С. Карпов* – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

*Ю.А. Карпов* – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

*А.В. Кочетов* – академик РАН, д.б.н., проф. (Новосибирск, РФ)

*С.В. Попов* – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

*В.П. Пузырев* – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

*В.А. Ткачук* – академик РАН, д.б.н., проф. (Москва, РФ)

*С.В. Шалаев* – д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)

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

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

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

*М. Бобак* – проф. (Лондон, Великобритания)

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

*А. Катапано* – проф. (Милан, Италия)

*К. Кууласмаа* – проф. (Хельсинки, Финляндия)

*М. Мармот* – проф. (Лондон, Великобритания)

*Э.М. Миррахимов* – д.м.н., проф. (Бишкек, Киргизия)

*П. Пушка* – проф. (Хельсинки, Финляндия)

*Я. Стассен* – проф. (Лювен, Бельгия)

*В.Л. Фейгин* – д.м.н., проф. (Окленд, Новая Зеландия)

*М.Дж. Чэпмен* – проф. (Париж, Франция)

## **“ATEROSCLEROZ”**

Peer-reviewed journal

Established in 2004

Published: quarterly

### **FOUNDER**

The Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICG SB RAS)

**Address:** 10, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia

### **PUBLISHER**

The Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of ICG SB RAS)

**Address:** 175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

**Tel.:** +7 (383) 373-09-81

**Fax:** +7 (383) 264-25-16

**E-mail:** atherosclerоз@gmail.com

The main goal of the journal “Atherosclerоз” is to summarize scientific and practical achievements in the study of atherosclerosis and related diseases. The scientific concept of the journal involves the publication of modern achievements in the diagnosis, treatment and prevention of atherosclerosis, the results of national and international clinical and epidemiological studies.

This periodical has been registered with Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (PI № FC77-75466 issued of April 5, 2019).

The journal is recommended by the Russian Highest Certifying Commission for publication of the results of degree theses in the following specialties:

- 1.5.4. Biochemistry (biological sciences),
- 3.1.18. Internal Medicine (Medical Sciences),
- 3.1.20. Cardiology (medical sciences),
- 3.1.15. Cardiovascular Surgery (Medical Sciences),
- 3.3.3. Pathological physiology (biological sciences)
- 1.5.3. Molecular biology (biological sciences),
- 1.5.7. Genetics (medical sciences)

Atherosclerоз included to Whitelist 2nd level.

Complete versions of all issues are published in the archive on the journal's official web-site (<https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

For subscription write to editor (aterosclerоз@gmail.com)

Publication: 30.12.2025. Size 60×84 1/8. Conditionally Printed Sheet 11.5. Registration Sheet 13.36. Circulation of 50. Order No. 274. Free Price.

Printed in the Siberian Branch  
of the Russian Academy of Sciences.

**Address:** 2, Morskoy prosp., Novosibirsk, 630090, Russia

**Tel.:** +7 (383) 330-84-66. **E-mail:** e.lyannaya@sb-ras.ru

### **Editor-in-chief:**

**Yu.I. Ragino** – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

### **Deputy editor-in-chief:**

**V.V. Kukharchuk** – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

### **Executive secretary:**

**D.V. Denisova** – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, Russia)

### **EDITORIAL BOARD**

**M.I. Voevoda** – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

**V.V. Genkel** – Dr. of Med. Sci., (Chelyabinsk, Russia)

**A.D. Denisenko** – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

**M.V. Ezhov** – Dr. of Med. Sci. (Moscow, Russia)

**V.V. Kashatalap** – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Kemerovo, Russia)

**V.N. Maximov** – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

**S.K. Malyutina** – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

**V.A. Metelskaya** – Dr of Biol. Sci, Prof. (Moscow, Russia)

**K.Yu. Nikolaev** – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

**S.N. Pokrovskiy** – Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

**A.N. Romanova** – Dr. of Med. Sci. (Yakutsk, Russia)

**A.N. Ryabikov** – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

**I.V. Sergienko** – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

**D.A. Tanyansky** – Dr. of Med. Sci., (St. Petersburg, Russia)

**L.D. Khidirova** – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Novosibirsk, Russia)

**A.M. Chernyavskiy** – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

**O.V. Tsygankova** – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

### **EDITORIAL COUNCIL**

**G.P. Arutyunov** – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

**O.L. Barbarash** – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Kemerovo, Russia)

**Yu.V. Belov** – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

**S.A. Boytsov** – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

**V.V. Vlasov** – RAS academician, Dr. of Chem. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

**V.S. Gurevich** – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

**R.S. Karpov** – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, Russia)

**Yu.A. Karpov** – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

**A.V. Kochetov** – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

**S.V. Popov** – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, Russia)

**V.P. Puzryev** – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, Russia)

**V.A. Tkachuk** – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

**S.V. Shalaev** – Dr. of Med. Sci., Prof. (Tyumen, Russia)

**E.V. Shlyakhto** – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

**K.B. Abzaliev** – Dr. of Med. Sci., Prof. (Almaty, Kazakhstan)

**Zh.I. Ashimov** – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

**M. Bobak** – Prof. (London, United Kingdom)

**E.Dzh. Dzhashimbaev** – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

**A. Catapano** – Prof. (Milan, Italy)

**K. Kuulasmaa** – Prof. (Helsinki, Finland)

**M. Marmot** – Prof. (London, United Kingdom)

**E.M. Mirrakhimov** – Dr. of Med. Sci., Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)

**P. Puska** – Prof. (Helsinki, Finland)

**J. Staessen** – Prof. (Leuven, Belgium)

**V.L. Feigin** – MD, Prof. (Auckland, New Zealand)

**M.J. Chapman** – Prof. (Paris, France)

# АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2025

Научно-практический журнал

Том 21, № 4

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Павлова А.В., Местникова С.С., Эверстова С.С., Асекритова А.С., Татарина О.В., Кылбанова Е.С., Иванощук Д.Е., Зорина В.В., Семаев С.Е., Шахтштейн Е.В.**  
Варианты в генах *LDLR* и *APOB* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Республике Саха (Якутия) ..... 368
- Яковлев А.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Шилов С.Н., Уженцева М.С., Гуляева К.К., Яковлева Н.Ф., Гафарова А.В., Гребенкина И.А.**  
Атеросклероз различных локализаций у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна: особенности развития и клинический прогноз ..... 381
- Черняев М.В., Загоруйко А.И., Логунова А.А., Митяшина В.А.**  
Десятилетние результаты применения российского стента с лекарственным покрытием Калипсо у пациентов с острым коронарным синдромом: данные проспективного многоцентрового исследования ..... 394
- Афанасьева А.Д., Щербакова Л.В., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Шрамко В.С., Денисова Д.В., Рагино Ю.И.**  
Ассоциации адипокинов и гиперХС ЛПНП у молодых людей с абдоминальным ожирением ..... 401
- Фомичева М.Л., Евдаков В.А., Захарова М.А., Аксенова Е.А., Жиленко Е.Л., Чусовлянова С.В.**  
Изучение процесса совершенствования качества организации профилактических медицинских услуг при проведении диспансеризации в целях снижения смертности взрослого населения от сердечно-сосудистых заболеваний ..... 412
- Маслапов Н.А., Николаев К.Ю.**  
Кардиометаболические эффекты белка сурфактанта D: обзор литературы ..... 420
- Дельфан И., Ложкина Н.Г., Кузнецов К.А.**  
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей: проблемы хирургического лечения и прогноз ..... 429
- Галочкин И.А., Бахарева Ю.С.**  
Дислипидемия: современные подходы к медикаментозной и немедикаментозной коррекции ..... 440
- Асекритова А.С., Павлова А.В., Михайлова С.В., Иванощук Д.Е.**  
Микросомальный белок-переносчик триглицеридов: молекулярная генетика, функциональные механизмы и клиническое значение ..... 453

### ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Целевое обновление 2025 г. рекомендаций ESC/EAS 2019 г. по лечению дислипидемий ..... 465

# ATEROSCLEROZ

Since 2004

Quarterly

2025

Research and Practical Journal

Volume 21, No. 4

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

- Pavlova A.V., Mestnikova S.S., Everstova S.S., Asekritova A.S., Tatarinova O.V., Kylbanova E.S., Ivanoshchuk D.E., Zorina V.V., Semaev S.E., Shakhtshneider E.V.**  
Variants in the *LDLR* and the *APOB* genes in patients with familial hypercholesterolemia in the Republic of Sakha (Yakutia) ..... 368
- Yakovlev A.V., Teplyakov A.T., Grakova E.V., Shilov S.N., Uzhentseva M.S., Guliaeva K.K., Yakovleva N.F., Gafarova A.V., Grebenkina I.A.**  
Atherosclerosis of various localizations in patients with obstructive sleep apnea syndrome: development features and clinical prognosis ..... 381
- Chernyaev M.V., Zagorulko A.I., Logunova A.A., Mityashina V.A.**  
Ten-year outcomes of the russian drug-eluting stent Calypso in patients with acute coronary syndrome: data from a prospective multicenter study ..... 394
- Afanaseva A.D., Shcherbakova L.V., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Shramko V.S., Denisova D.V., Ragino Yu.I.**  
Associations of adipokines and hyperLDL-C in young adults with abdominal obesity ..... 401
- Fomicheva M.L., Evdakov V.A., Zakharova M.A., Aksenova E.A., Zhilenko E.L., Chusovlyanova S.V.**  
Reviewing the process of improving the quality of organising preventive medical services during preventive medical examinations with the aim of reducing mortality from cardiovascular diseases ..... 412

### REVIEWES

- Maslatsov N.A., Nikolaev K.Yu.**  
Cardiometabolic effects of surfactant protein D: literature review ..... 420
- Delfan I., Lozhkina N.G., Kuznetsov K.A.**  
Obliterating atherosclerosis of the lower extremities: problems of surgical treatment and prognosis ..... 429
- Galochkin I.A., Bakhareva Yu.S.**  
Dyslipidemia: current approaches to pharmacological and non-pharmacological management ..... 440
- Asekritova A.S., Pavlova A.V., Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E.**  
Microsomal triglyceride transfer protein: molecular genetics, functional mechanisms, and clinical significance ..... 453

### INFORMATIONAL MATERIALS

- 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias ..... 465

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-368-380

**Варианты в генах *LDLR* и *APOB* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Республике Саха (Якутия)**

А.В. Павлова<sup>1</sup>, С.С. Местникова<sup>1</sup>, С.С. Эверстова<sup>1, 2</sup>, А.С. Асекритова<sup>1, 2</sup>,  
О.В. Татаринова<sup>1, 3</sup>, Е.С. Кылбанова<sup>2</sup>, Д.Е. Иваношук<sup>4</sup>, В.В. Зорина<sup>4</sup>,  
С.Е. Семаев<sup>4</sup>, Е.В. Шахтшнейдер<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Государственное автономное учреждение республики Саха (Якутия)  
«Республиканская клиническая больница №3»  
Россия, 677027, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Горького, 94

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»  
Россия, 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»  
Россия, 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской академии наук»  
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

**Аннотация**

В Российской Федерации молекулярно-генетические исследования семейной гиперхолестеринемии (СГХС) проводятся в разных регионах страны на протяжении нескольких десятилетий. Ограничение этнического разнообразия в выборках пациентов с СГХС не позволяет оценить весь спектр вариативности генов, приводящих к развитию данного заболевания у населения России. Целью данной работы был анализ вариативности генов *LDLR* и *APOB* у пациентов с фенотипом семейной гиперхолестеринемии Республики Саха (Якутия). **Материал и методы.** Группа пациентов из 48 человек с СГХС сформирована в кабинете для пациентов с нарушением липидного обмена ГАУ РС(Я) Республиканской клинической больницы № 3, г. Якутск. Диагноз СГХС был поставлен с использованием клинических липидных критериев (Dutch Lipid Clinic Network Criteria). Пациентам проведено клиническое обследование, ультразвуковая диагностика, выполнен забор крови для биохимического и молекулярно-генетического исследования. Идентификацию вариантов у индексных пациентов и сегрегационный анализ среди доступных членов семьи проводили методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру промотора и всех экзонов гена *LDLR* и 26-го экзона гена *APOB*. **Результаты.** У трех индексных пациентов с фенотипом СГХС определены патогенные варианты в гене *LDLR*. При проведении сегрегационного анализа в семьях индексных пациентов идентифицированы три случая носительства варианта rs121908038 в гене *LDLR* у родственников пациентов. По результатам прямого автоматического секвенирования 26-го экзона гена *APOB* у одного из обследованных пациентов и трех его родственников определен патогенный вариант rs5742904. **Заключение.** Секвенирование гена рецептора липопротеинов низкой плотности и 26-го экзона гена аполипопротеина В у пациентов с фенотипом СГХС Республики Саха (Якутия) позволило диагностировать гетерозиготную форму СГХС у индексных пациентов и их родственников первой линии родства. Патогенные варианты были определены в генах *LDLR* и *APOB*.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, Республика Саха (Якутия), ген *LDLR*, ген *APOB*.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Молекулярно-генетические исследования выполнены в рамках темы Государственного задания FWNR-2025-0006.

**Вклад авторов.** Павлова А.В. — анализ клинического материала исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Местникова С.С. — сбор клинического материала, обследование пациентов; Эверстова С.С. — сбор клинического материала, обследование пациентов; Асекритова Александра Степановна — вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и статистическая обработка данных клинического исследования, написание статьи; Татаринова Ольга Викторовна — вклад в концепцию и дизайн исследования; Кылбанова Елена Семеновна — вклад в концепцию и дизайн исследования; Иваношук Д.Е. — анализ и интерпретация генетических данных исследования, коррекция статьи; Зорина В.В. — молекулярно-генетические исследования гена аполипопротеина В; Семаев С.Е. — молекулярно-генетические исследования гена рецептора ЛПНП; Шахтшнейдер Е.В. — вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**Автор для переписки.** Шахтшнейдер Е.В., e-mail: shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

**Для цитирования.** Павлова А.В., Местникова С.С., Эверстова С.С., Асекритова А.С., Татаринова О.В., Кылбанова Е.С., Иваношук Д.Е., Зорина В.В., Семаев С.Е., Шахтшнейдер Е.В. Варианты в генах *LDLR* и *APOB* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Республике Саха (Якутия). *Атеросклероз*, 2025; 21 (4): 368–380. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-368-380

## Variants in the *LDLR* and the *APOB* genes in patients with familial hypercholesterolemia in the Republic of Sakha (Yakutia)

A.V. Pavlova<sup>1</sup>, S.S. Mestnikova<sup>1</sup>, S.S. Everstova<sup>1, 2</sup>, A.S. Asekritova<sup>1, 2</sup>, O.V. Tatarinova<sup>1, 3</sup>, E.S. Kylbanova<sup>2</sup>, D.E. Ivanoshchuk<sup>4</sup>, V.V. Zorina<sup>4</sup>, S.E. Semaev<sup>4</sup>, E.V. Shakhtshneider<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Government Autonomous Institution of the Republic of Sakha (Yakutia)  
Republican Clinical Hospital No.3

94, Gorkogo st., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), 677027, Russia

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education  
“M.K. Ammosov Northeastern Federal University”

58, Belinskogo st., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), 677000, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution

“Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems”

6/3, Yaroslavskaya st., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), 677000, Russia

<sup>4</sup> Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
10, Akademika Lavrentyeva ave., Novosibirsk, 630090, Russia

### Abstract

The aim of the study. Molecular genetic studies of familial hypercholesterolemia (FH) have been conducted in different regions of the Russian Federation for several decades. However, limited ethnic diversity in patient samples does not permit a comprehensive assessment of the full spectrum of gene variability responsible for FH development in the Russian population. The aim of this study was to characterize the molecular heterogeneity of the *LDLR* and *APOB* genes in patients with FH phenotype in the Republic of Sakha (Yakutia). **Material and methods.** A group of 48 patients with FH was enrolled at the Department of Lipid Disorders, Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk. FH diagnosis was established using the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) Criteria. All patients underwent clinical examination, ultrasonographic evaluation, and blood sampling for biochemical and molecular genetic analyses. Molecular variants in index patients and segregation analysis in available family members were



identified using direct automated Sanger sequencing of the *LDLR* gene promoter and all exons, as well as exon 26 of the *APOB* gene. **Results.** Pathogenic variants in the *LDLR* gene were identified in three index patients with the FH phenotype. Segregation analysis in families of index patients identified three additional carriers of the rs121908038 variant among first-degree relatives. Based on direct automated sequencing of exon 26 of the *APOB* gene, a pathogenic variant (rs5742904) was identified in one index patient and three of his first-degree relatives. **Conclusions.** Molecular genetic analysis of the *LDLR* gene and exon 26 of the *APOB* gene in patients with the FH phenotype from the Republic of Sakha (Yakutia) identified pathogenic variants in two genes. Heterozygous familial hypercholesterolemia was confirmed in index patients and segregated among first-degree relatives. These findings underscore the importance of genetic testing and family screening in FH diagnosis and management.

**Keywords:** familial hypercholesterolemia, Republic of Sakha (Yakutia), *LDLR* gene, *APOB* gene.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** This research was conducted within the framework of the main topic in state assignment FWNR-2025-0006.

**Contribution of the authors.** Pavlova A.V. — analysis of the clinical research material, writing of the article, approval of the final version for publication, full responsibility for the content; Mestnikova S.S. — collection of clinical material, examination of patients; Everstova S.S. — collection of clinical material, examination of patients; Asekritova A.S. — contribution to the concept and design of the study, analysis and statistical processing of clinical trial data, writing an article; Tatarinova O.V. — contribution to the concept and design of the study; Kylbanova E.S. — contribution to the concept and design of the study; Ivanoshchuk D.E. — analysis and interpretation of the genetic data of the study, manuscript editing; Zorina V.V. — molecular genetic studies of the apolipoprotein B gene; Semaev S.S. — molecular genetic studies of the *LDLR* gene; Shakhtshneider E.V. — contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

**Correspondence.** Shakhtshneider E.V., e-mail: shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

**Citation.** Pavlova A.V., S.S. Mestnikova, Everstova S.S., Asekritova A.S., Tatarinova O.V., Kylbanova E.S., Ivanoshchuk D.E., Zorina V.V., Semaev S.E., Shakhtshneider E.V. Variants in the *LDLR* and the *APOB* genes in patients with familial hypercholesterolemia in the Republic of Sakha (Yakutia). *Atherosclerosis*, 2025; 21 (4): 368–380. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-368-380

## Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — распространенное нарушение липидного обмена, причиной которого являются генетические дефекты, снижающие скорость удаления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) из кровотока и значительно повышающие концентрацию общего холестерина (ОХС) в крови. У пациентов с СГХС с раннего возраста повышено содержание в сыворотке крови ОХС и ХС ЛПНП при нормальном или умеренно повышенном уровне триглицеридов (ТГ) [1, 2].

Согласно исследованиям, распространенность гетерозиготной формы СГХС в мире составляет 1 на 250 человек [3]. В проекте «Эпидемиология сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний в регионах Российской Федерации» показано, что в двух областях Сибири: Тюменской и Кемеровской, распространенность СГХС составила 1 на 108 человек [4]. Для СГХС характерно раннее развитие ате-

росклеротического повреждения сосудов и ассоциированных с ним осложнений: ишемической болезни сердца (ИБС), поражения сосудов мозга и нижних конечностей [5]. ИБС у пациентов с СГХС диагностируется в возрасте до 45 лет у мужчин и до 55 лет у женщин [6]. Несмотря на распространенность этого моногенного заболевания и доступность эффективных методов лечения, СГХС часто остается недиагностированной и нелеченной, особенно у детей. Для своевременной диагностики СГХС предложено использовать метод каскадного генетического скрининга — поэтапной идентификации индексных пациентов с СГХС и обследования их родственников [7].

Основной причиной семейной гиперхолестеринемии является наличие патогенного варианта в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*) — почти у 90 % пациентов с генетически подтвержденной СГХС. Примерно у 10 % пациентов с СГХС причиной является патогенный вариант в гене, кодирующем аполипопротеин В



(*APOB*) — основной белок частиц липопротеинов низкой плотности. Менее чем у 1 % пациентов выявляются патогенные варианты в гене, кодирующем пропротеинконвертазу субтилизин/кексин типа 9 (*PCSK9*), которая участвует в процессе снижения уровня ХС ЛПНП в крови. Редкая аутомно-рецессивная форма заболевания может быть обусловлена патогенными вариантами в гомозиготном состоянии в гене белка-адаптера рецептора ЛПНП (*LDLRAP1*) [1].

В Российской Федерации изучение молекулярно-генетических основ СГХС проводится в разных регионах страны на протяжении нескольких десятилетий [8–11]. Ограничение размера выборок пациентов с СГХС и отсутствие этнического разнообразия в выборках не позволяет оценить весь спектр вариативности генов метаболизма липидов у населения России [10, 11].

Целью данной работы был анализ вариативности генов *LDLR* и *APOB* у пациентов с фенотипом семейной гиперхолестеринемии Республики Саха (Якутия).

### Материал и методы

Группа пациентов с семейной гиперхолестеринемией сформирована в кабинете для пациентов с нарушением липидного обмена (липидный кабинет) ГАУ РС(Я) Республиканской клинической больницы № 3, г. Якутск. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН: протокол № 44 от 22.10.2024 и Локальным этическим комитетом Якутского научного центра Комплексных медицинских проблем: протокол № 63, решение 2, от 28.11.2025. От всех пациентов, включенных в исследование, получено информированное согласие.

Врачом-липидологом 48 индексных пациентов с семейной гиперхолестеринемией (первичных пациентов с установленным диагнозом) были направлены на молекулярно-генетическое исследование с диагнозом определенная, вероятная и возможная семейная гиперхолестеринемия. Выявление индексного пациента запускает серию последующих диагностических исследований, в том числе у родственников пациентов [12].

Диагноз СГХС был поставлен с использованием клинических липидных критериев (Dutch Lipid Clinic Network Criteria) (табл. 1).

Для расчета баллов согласно критериям DLCN было использовано программное обеспечение «Калькулятор СГХС» [9]. Для анализа ХС ЛПНП родственников 1-й степени родства с из-

вестным уровнем ХС ЛПНП > 95 процентиля по возрасту и полу в «Калькуляторе СГХС» использованы данные популяционных показателей ХС ЛПНП в зависимости от пола и возраста для России [1,14].

Пациентам проведено клиническое обследование, ультразвуковая диагностика сердца и экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, выполнен забор крови для биохимического (липидный профиль, показатели общей биохимии) и молекулярно-генетического исследования.

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови проводилось с использованием метода фенол-хлороформной экстракции [15].

Идентификацию вариантов у индексных пациентов и сегрегационный анализ среди доступных членов семьи проводили методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру промотора и всех экзонов гена *LDLR* и 26-го экзона гена *APOB* на автоматическом секвенаторе ABI 3500 (USA). При интерпретации результатов использовали данные баз ClinVar, gnomAD и RUSseq [16–18]. Патогенность вариантов оценивалась в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики и Ассоциации молекулярной патологии [19].

### Результаты

Всем пациентам, направленным на молекулярно-генетическое исследование, выполнено секвенирование ДНК промотора и всех экзонов гена *LDLR* и 26-го экзона гена *APOB*.

**Анализ гена рецептора липопротеинов низкой плотности.** При молекулярно-генетическом исследовании у четырех неродственных индексных пациентов с фенотипом СГХС определены патогенные варианты в гене *LDLR*. Все миссенс-варианты представлены в гетерозиготной форме (табл. 2).

При проведении сегрегационного анализа в семьях индексных пациентов диагностированы три случая носительства варианта rs121908038 (p.Leu401His) гена *LDLR*.

У пациентов с СГХС также определен ряд доброкачественных вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) и вариантов с неопределенной клинической значимостью гена *LDLR* (табл. 3).

Отрицательный результат генетического скрининга патогенных вариантов гена *LDLR* не исключает СГХС. В случае отсутствия патогенных

Голландские диагностические критерии СГХС (Dutch Lipid Clinic Network Criteria) [13]

Таблица 1

Table 1

## Dutch Lipid Clinic Network Criteria of Familial Hypercholesterolemia [13]

| Семейный анамнез<br>Максимальное количество баллов за раздел: 2                                                                                                                        | Баллы      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| а. Родственник 1-й степени родства с ранней (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) ИБС или другим сосудистым поражением или родственник 1-й степени родства с ХС ЛПНП > 95-го перцентиля | 1          |
| б. Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или дугой роговицы или дети в возрасте до 18 лет с ХС ЛПНП > 95-го перцентиля                                              | 2          |
| История заболевания<br>Максимальное количество баллов за раздел: 2                                                                                                                     |            |
| а. У пациента ранняя (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) ИБС                                                                                                                          | 2          |
| б. У пациента раннее (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических сосудов                                                  | 1          |
| Физикальное обследование<br>Максимальное количество баллов за раздел: 6                                                                                                                |            |
| а. Ксантомы сухожилий                                                                                                                                                                  | 6          |
| б. Липидная дуга роговицы в возрасте моложе 45 лет                                                                                                                                     | 4          |
| Лабораторный анализ (при нормальных значениях ХС ЛПВП и триглицеридах)<br>Максимальное количество баллов за раздел: 8                                                                  |            |
| а. ХС ЛПНП > 8,5 ммоль/л                                                                                                                                                               | 8          |
| б. ХС ЛПНП 6,5–8,5 ммоль/л                                                                                                                                                             | 5          |
| в. ХС ЛПНП 5–6,4 ммоль/л                                                                                                                                                               | 3          |
| г. ХС ЛПНП 4–4,9 ммоль/л                                                                                                                                                               | 1          |
| Анализ ДНК<br>Максимальное количество баллов за раздел: 8                                                                                                                              |            |
| Имеется функциональный патогенный вариант гена <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i>                                                                                                | 8          |
| Диагноз СГХС                                                                                                                                                                           |            |
| Определенная                                                                                                                                                                           | 8 баллов   |
| Вероятная                                                                                                                                                                              | 6–8 баллов |
| Возможная                                                                                                                                                                              | 3–5 баллов |

вариантов в гене *LDLR* на следующем этапе выполняется исследование гена *APOB* [21, 22].

**Анализ результатов секвенирования 26-го экзона гена аполипопротеина В.** По результатам прямого автоматического секвенирования 26-го экзона гена *APOB* у одного из 48 обследованных индексных

пациентов определен патогенный вариант rs5742904 (табл. 4). Частота редкого аллеля T = 0,000275 представлена по данным базы GnomAD [17].

Клинический эффект rs5742904 обозначен как патогенный (27 исследований) по базе данных ClinVar [16].

Варианты в гене *LDLR* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

Таблица 2

Table 2

The genetic variants in the *LDLR* gene in patients with Familial Hypercholesterolemia

| Номер позиции в референсной последовательности | Замена нуклеотидов        | Замена аминокислот | Частота редкого аллеля (MAF) по данным базы GnomAD | Клиническое значение |
|------------------------------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------------------------------------|----------------------|
| rs121908038                                    | c.1202T > A (NM_000527.5) | p.Leu401His        | A = 0,000007                                       | Патогенный           |
| нд                                             | c.883G > C (NM_000527.5)  | p.Val295Leu        | н. д.                                              | Вероятно патогенный  |

Примечание. н.д. — нет данных.

Note. н.д. — no data available.

Варианты нуклеотидной последовательности, выявленные в ходе анализа гена *LDLR*

Таблица 3

Table 3

The genetic variants identified in the *LDLR* gene

| Номер rs    | Генотип | Замена по данным NCBI [20]   | Клиническая значимость                                                                |
|-------------|---------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| rs688       | CT      | p.Asn591 = (NM_000527.5)     | Доброкачественный вариант                                                             |
| rs5925      | TC      | p.Val653 = (NM_000527.5)     |                                                                                       |
| rs5927      | GG      | p.Arg744 = (NM_000527.5)     |                                                                                       |
| rs5929      | CT      | p.Pro539 = (NM_000527.5)     |                                                                                       |
| rs5930      | GA      | p.Arg471 = (NM_000527.5)     |                                                                                       |
| rs147896205 | CT      | p.Asn515 = (NM_000527.5)     |                                                                                       |
| rs1799898   | CT      | p.Leu575 = (NM_000527.5)     |                                                                                       |
| rs11669576  | GA      | p.Ala391Thr<br>(NM_000527.5) | Миссенс-вариант с<br>неопределенным клиническим<br>значением A = 0,043446<br>(GnomAD) |
| rs2228671   | CT      | p.Cys27=<br>(NM_000527.5)    | Доброкачественный вариант                                                             |

**Клинический случай СГХС с патогенным вариантом в гене *APOB*.** Пробанд мужчина К., 54 года, по направлению участкового терапевта обратился в кабинет для пациентов с нарушением липидного обмена (липидный кабинет) ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница № 3» осенью 2022 г. Активных жалоб не предъявлял, отмечал высокий уровень общего холестерина крови до 9 ммоль/л. На момент обращения пациент находился на монотерапии липидснижающими препаратами группы статинов в максимальной дозе в течение последних трех лет.

Семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям атеросклеротического генеза отягощен по материнской линии. Дедушка по линии матери умер в 45 лет от внезапной смерти, предположительно, от сосудистой катастрофы. Родной брат матери умер от инфаркта миокарда в 45 лет. По отцовской линии ранних случаев сердечно-сосудистых катастроф пациент отрицает, отец скончался в возрасте 70 лет от геморрагического инсульта.

При физикальном осмотре характерных изменений нарушения липидного обмена в виде липоидной дуги роговицы ксантелазм и сухожильных ксантом не выявлено. Индекс массы тела 24,38 кг/м<sup>2</sup>.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных артерий выявило атеросклеротическое поражение с гемодинамически значимым стенозом обеих общих сонных артерий (правой – 38 %, левой – 50 %). УЗИ сердца и суточное мониторирование электрокардиограммы без отклонений. Патология щитовидной железы и сахарный диабет исключены.

Липидный профиль крови на момент первичного обращения: общий холестерин – 5,3 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,4 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,26 ммоль/л, ТГ – 1,32 ммоль/л на фоне приема розувастатина в дозе 40 мг. Нежелательных побочных эффектов не наблюдал. Биохимические параметры (креатинфосфокиназа, АЛТ, АСТ, креатинин и другие) находились в пределах референсных значений. Рекомендована

Варианты нуклеотидной последовательности, выявленные в ходе анализа 26-го экзона гена *APOB*

Таблица 4

Table 4

The genetic variants identified in the 26 exon of the *APOB* gene

| Название гена | Изменение ДНК (HG38)                   | Изменение белка (по данным NCBI) | Зиготность (тип наследования)           | Клиническая значимость |
|---------------|----------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| <i>APOB</i>   | rs5742904<br>NM_000384.3<br>с.10580G>A | NP_000375.3<br>p.Arg3527Leu      | Гетерозигота<br>(аутосомно-доминантный) | Вероятно патогенный    |

двойная комбинированная терапия (розувастатин 40 мг и эзетимиб 10 мг) ввиду отсутствия достижения целевого уровня ХС ЛПНП.

Через 5 месяцев после начала двойной комбинированной терапии показатели липидного профиля не достигли целевого уровня ХС ЛПНП. Общий холестерин составил 4,09 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,65 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,06 ммоль/л, ТГ – 0,85 ммоль/л. Наблюдались умеренные повышения показателей трансаминаз: АЛТ – 99,9 ед/л, АСТ – 50,7 ед/л.

С весны 2023 г. по решению врачебной комиссии к двум ранее использованным препаратам была добавлена новая линия терапии с инклисираном – ингибитором синтеза белка PCSK9. В рамках тройной комбинированной схемы терапии были достигнуты следующие показатели липидного профиля: общий холестерин составил 2,99 ммоль/л, уровень ХС ЛПНП – 1,37 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,24 ммоль/л, а триглицериды – 0,84 ммоль/л. Данная терапия включает розувастатин в дозировке 20 мг (доза сниже-

на из-за повышения показателей трансаминаз), эзетимиб в дозировке 10 мг и инклисиран – 284 мг. Побочные эффекты не были зафиксированы, показатели биохимического анализа крови находились в пределах референсных значений. Целевой уровень показателей липидного профиля достигнут.

При молекулярно-генетическом исследовании определен патогенный вариант rs5742904 в гене *APOB* (с.10580G>A, p.Arg3527Gln).

Клинический диагноз: E78.0 Подтвержденная гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (rs5742904 NM\_000384.3(*APOB*):с.10580G>A, p.Arg3527Gln), Критерии DL CN – 12 баллов (определенная СГХС). Осложнения основного заболевания: Атеросклероз БЦА: Правая ОСА 38 %, левая ОСА 42 %.

В рамках каскадного скрининга обследованы родственники пробанда.

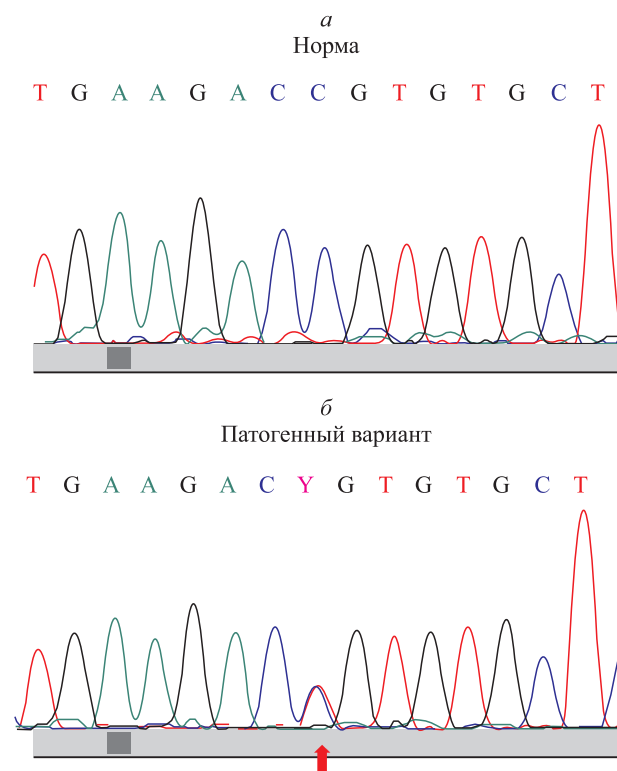
У матери пациента, 73 года, выявлена гиперхолестеринемия: уровень ОХС до приема липидснижающих препаратов 9,8 ммоль/л. На фоне приема розувастатина 20 мг уровень ОХС 5,28 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,67 ммоль/л, ТГ 1,17 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,08 ммоль/л. Сопутствующие заболевания: ГБ, СД 2 типа с 2023 г. По результатам анализа данных прямого автоматического секвенирования ДНК патогенных и вероятно патогенных вариантов, соответствующих критериям поиска, в 26-м экзоне гена *APOB* у матери пациента не обнаружено. Отец пациента не был доступен для обследования.

У сына пробанда, родной сестры и сына родной сестры пробанда определен вариант rs5742904 в гене *APOB* (рисунок) и подтверждена гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия.

## Обсуждение

У трех индексных пациентов с фенотипом семейной гиперхолестеринемии в Республике Саха (Якутия) определен патогенный вариант в гене *LDLR*. Вариант p.Leu401His в гене *LDLR* (rs121908038) ранее описан у пациентов с СГХС в России [10, 23], в том числе вариант встречался у трех неродственных пациентов из Западной Сибири [9]. Данный вариант также описан у пациентов с фенотипом СГХС в других популяциях [24–26].

Вариант p.Leu401His локализован в 9-м экзоне гена *LDLR* и является результатом замены Т на А в нуклеотидной позиции 1202. Лейцин в кодоне 401 заменен гистидином, аминокислотой с



Секвенирование последовательности ДНК 26-го экзона с отсутствием (а) и наличием (б) патогенного варианта rs5742904 в гене *APOB*

The DNA sequence of the exon 26 with the absence (a) and the presence (b) of the pathogenic variant rs5742904 in the *APOB* gene

аналогичными свойствами. Этот вариант считается редким на основании популяционных когорт в базе данных по агрегации геномов gnomAD [17].

Вариант p.Val295Leu в гене *LDLR* классифицирован как вероятно патогенный. Ранее данный вариант был определен у пациентов с СГХС в России [10].

Анализ доброкачественных вариантов нуклеотидной последовательности и вариантов с неопределенной клинической значимостью гена *LDLR* необходим для определения вариативности гена в различных популяциях, кроме этого ряд доброкачественных вариантов могут приводить к повышению уровня холестерина крови, не формируя фенотип СГХС.

По литературным данным, синонимичные варианты rs688 (Asn591Asn) и rs5925 (Val526Val) оказывают взаимное влияние на регулирование сплайсинга гена рецептора липопротеинов низкой плотности, что является причиной снижения функциональной активности рецептора ЛПНП, не приводящего к развитию фенотипа СГХС. С использованием системы минигенов оценено влияние на эффективность сплайсинга: изменение rs688 C >T снижает эффективность сплайсинга 12-го экзона, различия составили  $9,36 \pm 2,58$  % между C и T аллелями. Для rs5925 также показаны различия в эффективности сплайсинга 13-го экзона гена *LDLR*, различия составили  $5,43 \pm 2,87$  %. Эффективность сплайсинга для гаплотипов CC, CT, TC и TT rs688 и rs5925 составила  $79,60 \pm 1,38$ ,  $76,68 \pm 0,85$ ,  $69,02 \pm 1,79$  и  $68,54 \pm 1,38$  % соответственно [27]. Популяционная частота аллеля T rs688 составляет 38 %, частота аллеля C rs5925 — 44 % [17], варианты классифицируются как доброкачественные [19].

Миссенс вариант с неопределенной клинической значимостью rs11669576 (p.Ala391Thr) идентифицирован в гене *LDLR* у пациентов с фенотипом СГХС Республики Саха (Якутия). Это изменение последовательности приводит к замене аланина, который является нейтральным и неполярным, на пролин, который также является нейтральным и неполярным, в кодоне 391 белка. Этот вариант наблюдался у индивидуумов с аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемией, но не является редким в популяциях  $A = 0,043446$  [17]. Имеющихся в настоящее время данных недостаточно для определения роли этого варианта в развитии заболевания, поэтому он был классифицирован как вариант с неопределенной значимостью.

Патогенные варианты в гене *APOB* являются второй по частоте причиной семейной гиперхолестеринемии.

Ген *APOB* расположен на хромосоме 2p24.1, содержит 29 экзонов [28]. Аполипопротеин В служит лигандом для рецептора ЛПНП, обеспечивает связывание и перенос триглицеридов и эфиров холестерина, является основным аполипопротеином хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности и их ремнантов [29].

Известен ряд функционально значимых патогенных вариантов в гене *APOB*, приводящих к развитию гиперхолестеринемии [30].

В результате вариативности 26-го экзона гена *APOB*, кодирующего сайт связывания с рецептором ЛПНП, развивается гиперхолестеринемия [31, 32]. Один из вариантов данного участка — rs5742904 — приводит к развитию гиперхолестеринемии со сниженным клиренсом ЛПНП вследствие дефекта структуры ЛПНП, обеспечивающей сродство с рецептором ЛПНП [33].

Для редкого аллеля варианта rs5742904 R3527Q (по версии GRCh37.p13 chr 2 — R3500Q) гена *APOB*, ассоциированного с развитием семейной гиперхолестеринемии, определена частота аллелей и генотипов в популяциях коренных жителей Чукотки (чукчи) и Аляски (канадские эскимосы) — частота редкого аллеля варианта rs5742904 не превышает 0,5 % [34]. Для других популяций Крайнего Севера России частота варианта rs5742904 гена *APOB* ранее не изучалась.

Среди обследованных пациентов Республики Саха (Якутия), направленных на молекулярно-генетическое исследование, определен ряд вариантов гетерозиготной формы СГХС, обусловленной, преимущественно, редкими вариантами в гене *LDLR*.

Ограничением исследования является небольшой размер выборки обследованных пациентов и тестирование только двух генов (*LDLR* и *APOB*) у пациентов с СГХС.

Все семьи индексных пациентов, в которых выявлены патогенные варианты, ассоциированные с семейной гиперхолестеринемией, должны быть целенаправленно обследованы для поиска СГХС. В исследовании А.Н. Мешкова и соавт. показано, что наличие у пациентов редких вариантов в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *APOC2*, *APOC3*, *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5* и *LPL*, с поправкой на другие факторы риска, влияет на риск ИБС [35]. Атеросклеротические бляшки



обладают способностью к регрессии даже при гомозиготной форме СГХС [36]. Повышенный с молодого возраста уровень ХС ЛПНП и накопительный эффект его действия на стенки сосудов у пациентов с СГХС играет существенную роль в раннем развитии осложнений атеросклеротического процесса [37–39].

Молекулярно-генетический диагноз СГХС в настоящее время является определяющим при назначении пациентам адекватной гиполипидемической терапии. Экспертная группа международного общества Familial Hypercholesterolemia Foundation рекомендовала генетическое тестирование семейной гиперхолестеринемии как стандарт оказания помощи пациентам с определенной или вероятной семейной гиперхолестеринемией, а также их родственникам из группы риска [40].

Своевременно поставленный диагноз позволяет не только снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у индексных пациентов, но и обследовать его родственников с целью диагностики и первичной профилактики ССЗ. Определение наследственной природы заболевания имеет большое значение не только для пациента, но и для членов его семьи, для которых возможна диагностика и профилактическое лечение гиперлипидемии на ранних стадиях развития патологического процесса.

## Заключение

Секвенирование гена рецептора липопротеинов низкой плотности и 26-го экзона гена аполипопротеина В у пациентов с фенотипом СГХС Республики Саха (Якутия) позволило диагностировать гетерозиготную форму СГХС у индексных пациентов и их родственников первой линии родства. Патогенные варианты определены в генах *LDLR* и *APOB*.

## Список литературы / References

- Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В., Гуревич В.С., Воевода М.И., Сергиенко И.В., Шахтшнейдер Е.В., Покровский С.Н., Коновалов Г.А., Леонтьева И.В., Константинов В.О., Щербакова М.Ю., Захарова И.Н., Балахонова Т.В., Филиппов А.Е., Ахмеджанов Н.М., Александрова О.Ю., Липовецкий Б.М. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*, 2019; 15 (1): 58–98. [Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I., Meshkov A.N., Sokolov A.A., Kukharchuk V.V., Gurevich V.S., Voevoda M.I., Sergienko I.V., Shakhshneider E.V., Pokrovsky S.N., Kononov G.A., Leontyeva I.V., Konstantinov V.O., Shcherbakova M.Yu., Zakharova I.N., Balakhonova T.V., Filippov A.E., Akhmedzhanov N.M., Aleksandrova O.Yu., Lipovetsky B.M. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerоз*, 2019; 15 (1): 58–98. (In Russ.).]
- di Taranto M.D., Fortunato G. Genetic heterogeneity of Familial hypercholesterolemia: repercussions for molecular diagnosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (4): 3224. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24043224>
- Akiyamen L.E., Genest J., Shan S.D., Reel R.L., Albaum J.M., Chu A., Tu J.V. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2017; 7 (9): e016461. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016461
- Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А., Алиева А.С., Бажан С.С., Барбараш О.Л., Богданов Д.Ю., Викторова И.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Калачикова О.Н., Концевая А.В., Либис Р.А., Медведева И.В., Невзорова В.А., Прищепа Н.Н., Ротарь О.П., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Черных Т.М., Шутемова Е.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников. *РФК*, 2020; 16 (1): 24–32. doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-17 [Meshkov A.N., Ershova A.I., Shalnova S.A., Alieva A.S., Bazhan S.S., Barbarash O.L., Bogdanov D.Yu., Viktorova I.A., Grinshtein Yu.I., Duplyakov D.V., Kalachikova O.N., Kontsevaya A.V., Libis R.A., Medvedeva I.V., Nevzorova V.A., Prishchepa N.N., Rotar O.P., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Chernykh T.M., Shutemova E.A., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Cross-sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance, Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2020; 16 (1): 24–32. doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-17]
- Santos R.D., Gidding S.S., Hegele R.A., Cuchel M.A., Barter P.J., Watts G.F., Baum S.J., Catapano A.L., Chapman M.J., Defesche J.C., Folco E., Freiburger T., Genest J., Hovingh G.K., Harada-Shiba M., Humphries S.E., Jackson A.S., Mata P., Moriarty P.M., Raal F.J., Al-Rasadi K., Ray K.K., Reiner Z., Sijbrands E.J., Yamashita S.; International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial Hypercholesterolemia and the implications for clinical management: A consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2016; 4 (10): 850–861. doi: 10.1016/S2213-858730041-9
- Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., Packard C.J., Bentzon J.F., Binder C.J., Daemen M.J., Demer L.L., Hegele R.A., Nicholls S.J., Nordestgaard B.G., Watts G.F., Bruckert E., Fazio S., Ference B.A., Graham I., Horton J.D., Landmesser U., Laufs U., Masana L., Pasterkamp G., Raal F.J., Ray K.K., Schunkert H., Taskinen M.R., van de Sluis B., Wiklund O., Tokgozoglul., Catapano A.L., Ginsberg H.N. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovas-

- cular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart. J.*, 2020; 41 (24): 2313–2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962
7. Wiegman A. Lipid Screening, Action, and Follow-up in Children and Adolescents. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2018; 20 (9): 80. doi:10.1007/s11886-018-1014-7
8. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонova Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртыга О.Б., Карпов С.Р., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Dedov I.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eregina S.Ya., Ershova A.I., Irtyuga O.B., Karpov S.R., Karpov Yu.A., Kachkovsky M.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Martynov A.I., Meshkov A.N., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Obrezan A.G., Oleinikov V.E., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Rotar O.P., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Filippov A.E., Khalimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Rus. J. Cardiol.*, 2023; 28 (5): 5471. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471]
9. Shakhtshneider E., Ivanoshchuk D., Timoshchenko O., Orlov P., Semaev S., Valeev E., Goonko A., Ladygina N., Voevoda M. Analysis of Rare Variants in Genes Related to Lipid Metabolism in Patients with Familial Hypercholesterolemia in Western Siberia (Russia). *J. Pers. Med.*, 2021; 11 (11): 1232. doi: 10.3390/jpm11111232
10. Meshkov A., Ershova A., Kiseleva A., Zotova E., Sotnikova E., Petukhova A., Zharikova A., Malyshev P., Rozhkova T., Blokhina A., Limonova A., Ramensky V., Divashuk M., Khasanova Z., Bukaeva A., Kurilova O., Skirko O., Pokrovskaya M., Mikova V., Snigir E., Akinshina A., Mitrofanov S., Kashtanova D., Makarov V., Kukharchuk V., Boytsov S., Yudin S., Drapkina O. The LDLR, APOB, and PCSK9 Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia. *Genes (Basel)*, 2021; 12 (1): 66. doi: org/10.3390/genes12010066
11. Vasilyev V., Zakharova F., Bogoslovskaya T., Mandelshtam M. Familial Hypercholesterolemia in Russia: Three Decades of Genetic Studies. *Front. Genet.*, 2020; 11: 550591. doi: 10.3389/fgene.2020.550591
12. Зарипова Ю.Р., Иго О.Л., Михайловская Е.Г., Гусева Н.Б., Никитин С.С., Мушкатина М.А., Варламова Т.В., Корнева В.А. Семейная гиперхолестеринемия в педиатрической практике. *Вопр. практ. педиатрии*. 2023; 18 (3): 127–132. doi: 10.20953/1817-7646-2023-3-127-132 [Zaripova Yu.R., Igo O.L., Mikhaylovskaya E.G., Guseva N.B., Nikitin S.S., Mushkatina M.A., Varlamova T.V., Korneva V.A. Familial hypercholesterolemia in pediatric practice. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*, 2023; 18 (3): 127–132. (In Russ.). doi: 10.20953/1817-7646-2023-3-127-132]
13. Tokgozoglu L., Kayikcioglu M. Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2021; 23 (10): 151. doi: 10.1007/s11886-021-01565-5
14. Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдева С.А., Трегубов А.В., Музалевская М.В., Бажан С.С., Тимошенко О.В., Урванцева И.А., Кожокар К.Г., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитоков А.М., Кушнарева Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Ершова А.И., Мешков А.Н., Макогоненко В.И., Галявич А.С., Садыкова Д.И., Помогайбо Б.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шутемова Е.А., Исаева И.Г., Хохлов Р.А., Олейников В.Э., Авдеева И.В., Малахов В.В., Чубыкина У.В., Константинов В.О., Алиева А.С., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Черных Т.М., Абашина О.Е., Джанибекова А.Р., Сластикова Е.С., Галимова Л.Ф., Дуплякова П.Д., Воевода М.И. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гипоплипидемической терапии (ПЕНЕССАНС). *Рос. кардиол. журн.*, 2019; (5): 7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13 [Yezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A., Rozhkova T.A., Duplyakov D.V., Salchenko V.A., Kachkovsky M.A., Shaposhnik I.I., Genkel V.V., Gurevich V.S., Urazgildeeva S.A., Tregubov A.V., Muzalevskaya M.V., Bazhan S.S., Timoshchenko O.V., Urvantseva I.A., Kozhokar K.G., Sokolov A.A., Tishko V.V., Boyeva O.I., Bolotova E.V., Namitokov A.M., Kushnaryova Yu.B., Kuznetsova T.Yu., Korneva V.A., Bogdanov D.Yu., Chichina E.E., Solovyov V.M., Ershova A.I., Meshkov A.N., Makogonenko V.I., Galyavich A.S., Sadykova D.I., Pomogaybo B.V.,



- Barbarash O.L., Kashtalov V.V., Shutemova E.A., Isaeva I.G., Khokhlov R.A., Oleynikov V.E., Avdeeva I.V., Malakhov V.V., Chubykina U.V., Konstantinov V.O., Aliyeva A.S., Ovsyannikova V.V., Furmenko G.I., Chernykh T.M., Abashina O.E., Dzhanibekova A.R., Slastnikova E.S., Galimova L.F., Duplyakova P.D., Voyevoda M.I. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Rus. J. Cardiol.*, 2019; (5): 7–13. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13]
15. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.*, 2006; 1: 4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
16. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M., Brown G.R., Chao C., Chitipiralla S., Gu B., Hart J., Hoffman D., Jang W., Karapetyan K., Katz K., Liu C., Maddipati Z., Malheiro A., McDaniel K., Ovetsky M., Riley G., Zhou G., Holmes J.B., Kattman B.L., Maglott D.R. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res.*, 2018; 46 (D1): D1062–D1067. doi: 10.1093/nar/gkx1153
17. Gudmundsson S., Singer-Berk M., Watts N.A., Phu W., Godrich J.K., Solomonson M.; Genome Aggregation Database Consortium; Rehm H.L., MacArthur D.G., O'Donnell-Luria A. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Hum. Mutat.*, 2022; 43 (8): 1012–1030. doi: 10.1002/humu.24309
18. Barbitoff Y.A., Khmelkova D.N., Pomerantseva E.A., Slepchenkov A.V., Zubashenko N.A., Mironova I.V., Kaimonov V.S., Polev D.E., Tsay V.V., Glotov A.S., Aseev M.V., Shcherbak S.G., Glotov O.S., Isaev A.A., Predeus A.V. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 7452 exome samples. *Natl. Sci. Rev.*, 2024; 11 (10): nwae326. doi: 10.1093/nsr/nwae326
19. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.*, 2015; 17 (5): 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
20. Schoch C.L., Ciufu S., Domrachev M., Hotton C.L., Kannan S., Khovanskaya R., Leipe D., McVeigh R., O'Neill K., Robbertse B., Sharma S., Soussov V., Sullivan J.P., Sun L., Turner S., Karsch-Mizrachi I. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database (Oxford)*. 2020; 2020: baaa062. doi: 10.1093/database/baaa062
21. di Taranto M.D., Giacobbe C., Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. *Eur. J. Med. Genet.*, 2020; 63 (4): 103831. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103831
22. Berberich A.J., Hegele R.A. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolemia. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2019; 16 (1): 9–20. doi: 10.1038/s41569-018-0052-6
23. Zakharova F.M., Damgaard D., Mandelstam M.Y., Golubkov V.I., Nissen P.H., Nilsen G.G., Stenderup A., Lipovetsky B.M., Konstantinov V.O., Denisenko A.D., Vasilyev V.B., Faergeman O. Familial hypercholesterolemia in St-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. *BMC Med. Genet.*, 2005; 6: 6. doi: 10.1186/1471-2350-6-6
24. Safarova M.S., Klee E.W., Baudhuin L.M., Winkler E.M., Kluge M.L., Bielinski S.J., Olson J.E., Kullo I.J. Variability in assigning pathogenicity to incidental findings: insights from LDLR sequence linked to the electronic health record in 1013 individuals. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2017; 25 (4): 410–415. doi: 10.1038/ejhg.2016.193
25. Fouchier S.W., Defesche J.C., Umans-Eckenhausen M.W., Kastelein J.P. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum. Genet.*, 2001; 109 (6): 602–615. doi: 10.1007/s00439-001-0628-8
26. Koivisto U.M., Viikari J.S., Kontula K. Molecular characterization of minor gene rearrangements in Finnish patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: identification of two common missense mutations (Gly823-->Asp and Leu380-->His) and eight rare mutations of the LDL receptor gene. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 57 (4): 789–797.
27. Lee J.D., Hsiao K.M., Wang T.C., Lee T.H., Kuo Y.W., Huang Y.C., Hsu H.L., Lin Y.H., Wu C.Y., Huang Y.C., Lee M., Yang H.T., Hsu C.Y., Pan Y.T. Mutual effect of rs688 and rs5925 in regulating low-density lipoprotein receptor splicing. *DNA Cell Biol.*, 2014; 33 (12): 869–875. doi: 10.1089/dna.2014.2577
28. Rauh G., Schuster H., Fischer J., Keller C., Wolfram G., Zöllner N. Familial defective apolipoprotein B-100: haplotype analysis of the arginine (3500)-glutamine mutation. *Atherosclerosis*, 1991; 88 (2–3): 219–226. doi: 10.1016/0021-9150(91)90084-g
29. Sniderman A.D., Thanassoulis G., Glavinovic T., Navar A.M., Pencina M., Catapano A., Ference B.A. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.*, 2019; 4 (12): 1287–1295. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3780
30. Benn M., Nordestgaard B.G., Jensen J.S., Grande P., Sillesen H., Tybjaerg-Hansen A. Polymorphism in APOB associated with increased low-density lipoprotein levels in both genders in the general population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90 (10): 5797–5803. doi: 10.1210/jc.2005-0974
31. Soria L.F., Ludwig E.H., Clarke H.R., Vega G.L., Grundy S.M., McCarthy B.J. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989; 86 (2): 587–591. doi: 10.1073/pnas.86.2.587
32. Pullinger C.R., Hennessy L.K., Chatterton J.E., Liu W., Love J.A., Mendel C.M., Frost P.H., Malloy M.J., Schumaker V.N., Kane J.P. Familial ligand-defective apolipoprotein B. Identification of a new mutation that decreases LDL receptor binding affinity. *J. Clin. Invest.*, 1995. Mar; 95 (3): 1225–1234. doi: 10.1172/JCI117772
33. Vega G.L. In vivo evidence for reduced binding of low-density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *J. Clin. Invest.*, 1986; 78: 1410–1414.

34. Воевода М.И., Шахтшнейдер Е.В. Полиморфизм и связь с факторами риска некоторых генов предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям в Новосибирске и этнических группах Сибири. В кн.: Мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). В 2 томах. Ред. Ю.П. Никитин. Новосибирск: «Гео», 2016. С. 468–491. [Voevoda M.I., Shakhshneider E.V. Association polymorphisms genes of cardiovascular disease and risk factors in Novosibirsk and ethnic groups of Siberia. In: Monitoring of cardiovascular morbidity, mortality and their risk factors in different regions of the world (WHO MONICA project). Eds. Yu.P. Nikitin. Novosibirsk: Geo, 1980. P.168–178. (In Russ.).]
35. Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И., Сотникова Е.А., Сметнев С.А., Лимонова А.С., Жарикова А.А., Зайченко М., Раменский В.Е., Драпкина О.М. Варианты генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* и риск ишемической болезни сердца. Рос. кардиол. журн., 2022; 27 (10): 5232. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5232 [Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Ershova A.I., Sotnikova E.A., Smetnev S.A., Limonova A.S., Zharikova A.A., Zaychenok M., Ramenskiy V.E., Drapkina O.M. *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* gene variants and coronary artery disease risk. *Rus. J. Cardiol.*, 2022; 27 (10): 5232. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5232]
36. Reeskamp L.F., Nurmohamed N.S., Bom M.J., Planken R.N., Driessen R.S., van Diemen P.A., Luijckx I.K., Groothoff J.W., Kuipers I.M., Knaapen P., Stroes E.S.G., Wiegman A., Hovingh G.K. Marked plaque regression in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2021; 327: 13–17. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.014
37. de Groot E., van Leuven S.I., Duivenvoorden R., Meuwese M.C., Akdim F., Bots M.L., Kastelein J.J. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 2008; 5 (5): 280–288. doi: 10.1038/ncpcardio1163
38. Gallo A., Charriere S., Vimont A., Chapman M.J., Angoulvant D., Boccara F., Cariou B., Carreau V., Carrié A., Bruckert E., Béliard S.; French REgistry of Familial hyperCHOLEsterolemia (REFERCHOL) investigators. SAFEHEART risk-equation and cholesterol-year-score are powerful predictors of cardiovascular events in French patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2020; 306: 41–49. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.011
39. Gallo A., Giral P., Carrié A., Carreau V., Béliard S., Bittar R., Maranghi M., Arca M., Cluzel P., Redheuil A., Bruckert E., Rosenbaum D. Early coronary calcifications are related to cholesterol burden in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.*, 2017; 11 (3): 704–711. doi: 10.1016/j.jacl.2017.03.016
40. Sturm A.C., Knowles J.W., Gidding S.S., Ahmad Z.S., Ahmed C.D., Ballantyne C.M., Baum S.J., Bourbon M., Carrié A., Cuchel M., de Ferranti S.D., Defesche J.C., Freiburger T., Hersberger R.E., Hovingh G.K., Karayan L., Kastelein J.J.P., Kindt I., Lane S.R., Leigh S.E., Linton M.F., Mata P., Neal W.A., Nordestgaard B.G., Santos R.D., Harada-Shiba M., Sijbrands E.J., Stitzel N.O., Yamashita S., Wilemon K.A., Ledbetter D.H., Rader D.J.; Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 72 (6): 662–680. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.044

#### Сведения об авторах:

**Анна Владимировна Павлова**, кардиолог Центра предиктивной медицины и биоинформатики, Якутск, Россия, ORCID: 0009-0002-0773-3744, e-mail: pavlovaav11@mail.ru

**Саргылана Семеновна Местникова**, кардиолог Центра предиктивной медицины и биоинформатики, Якутск, Россия, ORCID: 0009-0005-8362-9748, e-mail: Sargysem30@mail.ru

**Селена Семеновна Эверстова**, ассистент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные заболеваний и клиническая фармакология» Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», врач-терапевт Центра предиктивной медицины и биоинформатики Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская клиническая больница №3», Якутск, Россия, ORCID: 0009-0004-7294-1747, e-mail: selenaverstova@mail.ru

**Александра Степановна Асекритова**, зав. Центром предиктивной медицины и биоинформатики Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская клиническая больница № 3», доцент кафедры «Внутренние болезни и общей врачебной подготовки (семейная медицина)» Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск, Россия, ORCID: 0000-0002-5378-2128, e-mail: my@asekritova-8.ru

**Ольга Викторовна Татарникова**, глав. врач, старший научный сотрудник, Якутск, Россия, ORCID: 0000-0001-5499-9524, e-mail: tov3568@mail.ru

**Елена Семеновна Кылбанова**, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой «Внутренние болезни и общей врачебной подготовки (семейная медицина)», Якутск, Россия, ORCID: 0000-0001-5474-891X, e-mail: kyles@list.ru

**Динара Евгеньевна Иваношук**, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

**Валентина Валентиновна Зорина**, младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7846-7933, e-mail: walentina.zorina@bk.ru

**Сергей Евгеньевич Семаев**, младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3999-8501, e-mail: semaev@bionet.nsc.ru

**Елена Владимировна Шахтшнейдер**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, Новосибирск, Россия, ORCID 0000-0001-6108-1025, e-mail: shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

#### **Information about the authors:**

**Anna V. Pavlova**, chief cardiologist of center for predictive medicine and bioinformatics, Yakutsk, Russia, ORCID: 0009-0002-0773-3744, e-mail: pavlovaav11@mail.ru

**Sargylana S. Mestnikova**, chief cardiologist of center for predictive medicine and bioinformatics, Yakutsk, Russia, ORCID: 0009-0005-836297-48, e-mail: Sargysem30@mail.ru

**Selena S. Everstova**, assistant of department of hospital therapy, occupational diseases and clinical pharmacology of Medical institute of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “M.K. Ammosov Northeastern Federal University”, therapist of center for predictive medicine and bioinformatics of government autonomous institution of the republic of sakha (yakutia) “republican clinical hospital no.3”, Yakutsk, Russia, ORCID: 0009-0004-7294-1747, e-mail: selenaverstova@mail.ru

**Alexandra S. Asekritova**, head of center for predictive medicine and bioinformatics «Government Autonomous Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) “Republican Clinical Hospital No.3”», candidate of medical sciences, associate professor of the Department of therapy, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5378-2128, e-mail: aleksaykt@mail.ru

**Olga V. Tatarinova**, PhD, MD, chief physician of Government Autonomous Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) “Republican Clinical Hospital No 3”, Leading researcher of Federal State Budgetary Scientific Institution “Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems”, Yakutsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5499-9524, e-mail: tov3568@mail.ru

**Elena S. Kylbanova**, PhD, MD, head of the Department of therapy, Yakutsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5474-891X, e-mail: kyles@list.ru

**Dinara E. Ivanoshchuk**, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

**Valentina V. Zorina**, junior researcher at the laboratory of the study of monogenic forms of common human diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7846-7933, e-mail: walentina.zorina@bk.ru

**Sergey S. Semaev**, junior researcher at the laboratory of the study of monogenic forms of common human diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID 0000-0003-3999-8501, e-mail: semaev@bionet.nsc.ru

**Elena V. Shakhtshneider**, PhD, MD, leading researcher, head of the laboratory of the study of monogenic forms of common human diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

*Статья поступила 02.12.2025  
После доработки 11.12.2025  
Принята к печати 15.12.2025*

*Received 02.12.2025  
Revision received 11.12.2025  
Accepted 15.12.2025*



## Атеросклероз различных локализаций у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна: особенности развития и клинический прогноз

А.В. Яковлев<sup>1, 2</sup>, А.Т. Тепляков<sup>3</sup>, Е.В. Гракова<sup>3</sup>, С.Н. Шилов<sup>2</sup>, М.С. Уженцева<sup>4</sup>,  
К.К. Гуляева<sup>1</sup>, Н.Ф. Яковлева<sup>2</sup>, А.В. Гафарова<sup>1, 5</sup>, И.А. Гребенкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ЧУЗ клиническая больница «РЖД-Медицина»

г. Новосибирск, Россия

Россия, 630003, г. Новосибирск, Владимирский спуск, 2а

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111А

<sup>4</sup> ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница» № 34

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр»

Россия, 630054, г. Новосибирск, ул. Титова, 18

<sup>5</sup> 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»

Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

### Аннотация

Цель исследования. Оценить динамику атеросклеротических изменений магистральных, коронарных и периферических артерий и биохимических показателей липидного профиля у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) в зависимости от степени тяжести дыхательных расстройств и изучить их возможное влияние на клинический прогноз. **Материал и методы.** В исследование включены 60 мужчин, работники железнодорожного транспорта с ожирением и артериальной гипертензией. По результатам полисомнографического исследования участники были поделены на две группы: первую составили работники с индексом апноэ/гипноэ (ИАГ)  $\leq 15$  в час, вторую — с ИАГ  $> 15$  в час. Всем участникам исходно определялись биохимические показатели липидного профиля, выполнялись УЗИ-доплерография брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей, функциональные нагрузочные тесты и при наличии показаний — коронароангиография. Далее следовал период наблюдения пациентов в течение трех лет, в течение которого оценивались клинические исходы: сердечно-сосудистая смертность, нефатальные инфаркты миокарда, инсульты, повторные госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний, также учитывалась необходимость хирургической реваскуляризации и регистрация случаев впервые выявленного сахарного диабета. **Результаты.** Обнаружены статистически значимые различия между исследуемыми группами по основным параметрам липидного профиля с преобладанием его атерогенных фракций во второй группе: холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ( $p = 0,01$  [95 % доверительный интервал (ДИ):  $-0,86; -0,11$ ]), триглицеридов (ТГ) ( $p = 0,04$  [95 % ДИ:  $-0,89; -0,09$ ]) и холестерина не-липопротеинов высокой плотности ( $p = 0,03$  [95 % ДИ:  $-0,67; -0,04$ ]). Частота регистрации сахарного диабета, манифестации коронарного атеросклероза, атеросклероза брахиоцефальных артерий, мультифокального атеросклероза, повторных госпитализаций была также значимо выше во второй группе. Наибольшую



прогностическую значимость в отношении риска развития системного атеросклероза продемонстрировали показатели ИАГ, уровень ХС ЛПНП и значения индекса инсулинорезистентности METS-IR. **Заключение.** Тяжесть нарушений дыхания во сне ассоциируется с лабораторными и клиническими признаками прогрессирования атеросклероза, что указывает на вероятную патогенетическую взаимосвязь СОАС и атеросклероза.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), атеросклероз, полисомнография, каротидные артерии, инсулинорезистентность.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Яковлев А.В., e-mail: alex-yak-card@mail.ru

**Для цитирования:** Яковлев А.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Шилов С.Н., Уженцева М.С., Гуляева К.К., Яковлева Н.Ф., Гафарова А.В., Гребенкина И.А. Атеросклероз различных локализаций у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна: особенности развития и клинический прогноз. *Атеросклероз*, 2025; 21 (4): 381–393. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-381-393

## Atherosclerosis of various localizations in patients with obstructive sleep apnea syndrome: development features and clinical prognosis

A.V. Yakovlev<sup>1, 2</sup>, A.T. Teplyakov<sup>3</sup>, E.V. Grakova<sup>3</sup>, S.N. Shilov<sup>2</sup>, M.S. Uzhentseva<sup>4</sup>,  
K.K. Guliaeva<sup>1</sup>, N.F. Yakovleva<sup>2</sup>, A.V. Gafarova<sup>1, 5</sup>, I.A. Grebenkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CHUZ Clinical Hospital «RZD-Medicine» Novosibirsk  
2a, Vladimirovsky spusk, Novosibirsk, 630003, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation  
52, Krasny ave., Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>3</sup> National Research Medical Center  
111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russia

<sup>4</sup> City Clinical Hospital № 34  
18, Titova st., Novosibirsk, 630054, Russia

<sup>5</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics,  
Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

### Abstract

**Objective.** To evaluate the dynamics of atherosclerotic changes in the main, coronary and peripheral arteries and biochemical parameters of the lipid profile in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) depending on the severity of respiratory disorders and to study their possible impact on the clinical prognosis. **Material and methods.** The study included 60 male railway workers with obesity and arterial hypertension. Based on the results of the polysomnographic study, the participants were divided into 2 groups: the first consisted of workers with an apnea/hypopnea index (AHI)  $\leq 15$  per hour, the second — with AHI  $> 15$  per hour. All participants initially underwent biochemical lipid profile determination, ultrasound Dopplerography of the brachiocephalic arteries (BCA) and arteries of the lower extremities, functional load tests and, if indicated, coronary angiography. Then, the patients were monitored for 3 years and the clinical outcomes were retrospectively assessed: cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarctions, strokes, rehospitalizations due to cardiovascular diseases, the need for surgical revascularization and registration of cases of newly diagnosed diabetes mellitus were also taken into account. **Results.** Statistically significant differences were found between the study groups in the main parameters of the lipid profile with a predominance of its atherogenic fractions in the second group: LDL-C ( $p = 0.01$  [95 % CI:  $-0.86; -0.11$ ]), TG ( $p = 0.04$  [95 % CI:  $-0.89; 0.09$ ]) and non-HDL-C ( $p = 0.03$  [95 % CI:  $-0.67; -0.04$ ]). The frequency of diabetes mellitus, manifestations of coronary atherosclerosis,



atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, multifocal atherosclerosis, and repeated hospitalizations was also significantly higher in the second group. The highest prognostic value for the risk of developing systemic atherosclerosis was demonstrated by the AHI, LDL-C level, and METS-IR insulin resistance index.

**Conclusions.** The severity of sleep breathing disorders is associated with laboratory and clinical signs of atherosclerosis progression, which indicates a pathogenetic relationship between OSA and atherosclerosis.

**Keywords.** Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), atherosclerosis, polysomnography, carotid arteries, insulin resistance.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence:** Yakovlev A.V., e-mail: alex-yak-card@mail.ru

**Citation.** Yakovlev A.V., Teplyakov A.T., Grakova E.V., Shilov S.N., Uzhentseva M.S., Guliaeva K.K., Yakovleva N.F., Gafarova A.V., Grebenkina I.A. Atherosclerosis of various localizations in patients with obstructive sleep apnea syndrome: development features and clinical prognosis. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (4): 381–393. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-381-393

## Введение

В настоящее время синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) большинством экспертов рассматривается в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. Данные крупных наблюдательных исследований последних лет демонстрируют, что наличие СОАС способствует развитию и прогрессированию гипертонической болезни, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, увеличению риска развития неблагоприятных коронарных событий, мозгового инсульта, внезапной сердечной смерти [1]. Столь тесная ассоциация данного синдрома с наиболее значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями объясняется общностью целого ряда патогенетических механизмов. Периодическая циклическая ночная гипоксемия, нарушения структуры сна, гормональный дисбаланс формируют стойкую гиперактивацию симпатической нервной системы, запускают оксидативный стресс, процессы персистирующего системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, которые в свою очередь способствуют патологическому ремоделированию сердечно-сосудистой системы. В определенной степени данные неблагоприятные эффекты СОАС на течение сердечно-сосудистых заболеваний могут быть опосредованы его негативным влиянием на эволюцию системного атеросклероза. Наибольшее количество исследований в настоящее время посвящено влиянию СОАС на коронарный атеросклероз и атеросклероз брахиоцефальных артерий [2]. Так, в работе J.M. Marin et al. продемонстрировано увеличение при СОАС частоты нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, потребности в реваскуляризации миокарда в 4–5 раз, а также частоты фатальных инфарктов миокарда и инсультов в 3 раза [3]. В

работе D. Yumino et al. [4] показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам, СОАС ассоциируется с рестенозом и повышением риска возникновения неблагоприятных сердечных событий. J.P. Baguet et al. [5] указывают в своей работе на взаимосвязи уровня ночной десатурации крови с толщиной комплекса интима/медиа и наличием атеросклеротических бляшек в каротидных артериях у пациентов с СОАС вне зависимости от артериальной гипертензии (АГ). По данным других авторов [6, 7], СОАС увеличивает риск повторных острых нарушений мозгового кровообращения и сопровождается увеличением смертности у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

С другой стороны, имеются данные и о возможном протективном влиянии характерной для СОАС интермиттирующей гипоксии на исходы тяжелых ишемических инсультов и инфарктов миокарда [8]. В отдельных работах пациенты с СОАС продемонстрировали более интенсивное развитие коллатералей коронарных сосудов по сравнению с пациентами без СОАС [9]. Регулярные транзиторные эпизоды гипоксии, по мнению авторов, предположительно, могут со временем увеличивать устойчивость миокарда к дефициту кислорода.

Возможное влияние СОАС на развитие атеросклероза в других артериальных бассейнах и риски формирования мультифокального атеросклероза изучены в значительно меньшей степени, а непосредственные патогенетические механизмы их клинической реализации у пациентов с СОАС окончательно не ясны. С учетом роста распространенности СОАС возрастает актуальность проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Целью представленной исследовательской работы была оценка атеросклеротических изменений магистральных, коронарных и периферических артерий и биохимических показателей липидного профиля у пациентов с СОАС в зависимости от тяжести дыхательных расстройств и изучение их прогностической роли.

### Материал и методы

Отбор участников исследования проводился в рамках ежегодного медицинского осмотра работников железнодорожного транспорта на базе кардиологического центра клинической больницы «РЖД-МЕДИЦИНА» г. Новосибирска. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ЧУЗ Клиническая больница г. Новосибирск «РЖД-Медицина». Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование включались мужчины в возрасте от 40 до 65 лет, наблюдаемые цеховыми терапевтами в диспансерной группе с АГ и ожирением (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Диагноз АГ устанавливался в соответствии с критериями, представленными в национальных «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии» (2024) [10] по результатам офисного измерения АД цеховыми терапевтами на предрейсовых медосмотрах. Критериями исключения являлись: 1) органическая патология сердечно-сосудистой системы (ИБС и коронароатеросклероз по результатам коронароангиографии; клапанные пороки сердца — недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов  $\geq$  II степени, стеноз независимо от степени; хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка); 2) легочная АГ (систолическое давление в правом желудочке  $\geq 45$  мм рт. ст.); 3) сахарный диабет (независимо от типа); 4) злокачественные новообразования; 5) атеросклероз брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей; 6) патология щитовидной железы; 7) хроническая обструктивная болезнь легких (III–IV стадия); 8) психические расстройства. Всем участникам на этапе включения выполнялось полисомнографическое исследование с оценкой основных параметров дыхания (индекс апноэ/гипопноэ — ИАГ, средняя ночная сатурация — SPO<sub>2</sub>cp).

Всем участникам исходно определялись биохимические показатели: липидного профиля — уровень общего холестерина (ОХС),

триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), значения холестерина не-ЛПВП (ХС не-ЛПВП) (расчетная разница между измеренными значениями концентраций ОХС и ХС ЛПВП), сывороточный уровень глюкозы, оценивался индекс инсулинорезистентности METS-IR (Metabolic Score for Insulin Resistance) по формуле  $METS-IR = (Ln((2 \times \text{глюкоза}) + ТГ) \times ИМТ) / (Ln(ХС ЛПВП))$  (при расчете все показатели были выражены в мг/дл, ИМТ — в кг/м<sup>2</sup>).

Всем пациентам исходно выполнялась УЗИ-доплерография брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей на аппарате Vivid S70 (GE HealthCare, США). При этом в качестве диагностических критериев атеросклероза использовались критерии, рекомендованные экспертами Российского кардиологического общества и Российской ассоциации по ультразвуковой диагностике и медицине (2022) [11]. Для исключения ИБС всем участникам в рамках ежегодной медкомиссии проводились нагрузочные функциональные тесты на ИБС по стандартизованному протоколу. При регистрации положительных или сомнительных результатов пробы выполнялась селективная коронароангиография. Учет соматических и психических заболеваний, являющихся критериями исключения из исследования, осуществлялся в ходе предварительного анализа амбулаторных электронных карт участников исследования, подлежащих обязательной ежегодной медицинской экспертизе профпригодности.

Далее следовал период наблюдения в течение трех лет, по окончании которого ретроспективно в каждой группе оценивалось наступление клинических исходов: сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инфарктов миокарда, мозговых инсультов, госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний, отдельно учитывалась необходимость хирургической реваскуляризации и установление диагноза сахарного диабета. В течение указанного периода наблюдения участникам ежегодно в рамках очередной медкомиссии выполнялось ультразвуковое доплерографическое исследование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, а также нагрузочные функциональные тесты на ИБС и коронароангиография по показаниям.

После завершения периода наблюдения проведен сравнительный статистический анализ полученных клинических и лабораторных данных в зависимости от степени выраженности

выявленных дыхательных расстройств во сне. Размер необходимой выборки определен с помощью номограммы Альтмана для выбранного значения мощности исследования ( $1-\beta$ ) 0,80. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Шапиро–Уилка. При проведении описательной статистики для количественных переменных использовались значения средней, стандартного отклонения в формате « $M \pm SD$ », далее при учете наступления оцениваемых клинических исходов данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного размаха ( $Q1-Q3 - 25\text{-й и } 75\text{-й процентиля}$ ). Категориальные переменные представлены в виде числа наблюдений и долей в формате  $n$  (%). Для оценки различий двух связанных групп использовался  $t$ -критерий Стьюдента. Для оценки значимости различий частот в категориальных переменных использовался парный тест МакНемара. Для оценки возможного прогностического значения отдельных показателей выполнялся многофакторный регрессионный анализ. Качество прогностических моделей оценивалось стандартными диагностическими процедурами. Точность классификации, оптимальное пороговое значение определялись с помощью ROC-анализа. Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70. Для повышения качества модели производилась ее перестройка с пошаговым исключением статистически незначимых регрессоров. Во всех случаях различия признавались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ . Результаты выполненной исследовательской работы прошли проверку на мультиколлинеарность. Статистический анализ проводился в программной среде RStudio software, Inc., Boston, MA, версия 1.2.1335.

## Результаты

В исследование включены 60 работников, которые по результатам полисомнографии были поделены на две группы по 30 человек в каждой: первую составили работники с легкой формой СОАС или без дыхательных расстройств во сне ( $ИАГ \leq 15$  в час), вторую — с СОАС средней и тяжелой степени тяжести ( $ИАГ > 15$  в час). Средний возраст участников составил 47 [40; 57] лет.

Анализ исходных данных показал, что на этапе включения в исследование сравниваемые группы были однородны и значимо не

различались по возрасту, основным антропометрическим показателям, сопутствующей патологии, факторам риска и получаемой медикаментозной терапии (табл. 1).

Далее была проведена оценка уровня исследуемых биохимических параметров в зависимости от степени тяжести СОАС.

Были обнаружены статистически значимые различия между исследуемыми группами по основным параметрам липидного профиля с преобладанием его атерогенных фракций в группе со среднетяжелой и тяжелой формой СОАС — ХС ЛПНП, ТГ и ХС не-ЛПВП. Уровень ХС ЛПВП, напротив, был статистически значимо выше в первой группе. В группе 2 с более выраженными дыхательными нарушениями во сне был значимо выше индекс инсулинорезистентности METS-IR. По остальным биохимическим маркерам статистически значимой разницы между сравниваемыми группами выявлено не было, как показано в табл. 2.

При оценке частоты наступления регистрируемых неблагоприятных клинических исходов (табл. 3) выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами по риску развития сахарного диабета, манифестации коронарного атеросклероза, атеросклероза брахиоцефальных артерий, мультифокального атеросклероза, частоте госпитализаций. При этом частота регистрации данных событий была значимо выше в группе со среднетяжелым и тяжелым СОАС.

Далее в ходе проведенного многофакторного регрессионного (табл. 4) анализа были выявлены статистически значимые ассоциации ИАГ, отражающего тяжесть дыхательных нарушений во сне при СОАС с риском развития коронарного атеросклероза, атеросклероза БЦА и мультифокального атеросклероза. Кроме того, выявлены взаимосвязи уровня ХС ЛПНП с вероятностью развития атеросклероза БЦА и мультифокального атеросклероза, а сывороточный уровень триглицеридов и индекс инсулинорезистентности METS-IR статистически значимо ассоциировались с риском развития всех трех вариантов атеросклеротического поражения — коронарным атеросклерозом, атеросклерозом БЦА и их сочетанием (мультифокальным атеросклерозом).

## Обсуждение

Синдром обструктивного апноэ сна запускает и поддерживает ключевые для атеросклероза

Таблица 1

## Исходные характеристики групп

Table 1

## Initial characteristics of the groups

| Параметр / Parameter                                                                                                                     | Группа 1 ( <i>n</i> = 30) / Group 1 ( <i>n</i> = 30) | Группа 2 ( <i>n</i> = 30) / Group 2 ( <i>n</i> = 30) | <i>p</i> -value |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------|
| Возраст, лет, Me [Q1; Q3] / Age, years, Me [Q1; Q3]                                                                                      | 48 [40; 57]                                          | 46 [40; 55]                                          | 0,405           |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3] / Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]                                    | 35,8 [32,7; 39,0]                                    | 33,1 [30,7; 36,1]                                    | 0,126           |
| Стаж артериальной гипертензии, лет, Me [Q1; Q3] / Experience of arterial hypertension, years, Me [Q1; Q3]                                | 5,5 [3; 7]                                           | 6,25 [2; 7,5]                                        | 0,156           |
| Терапия, <i>n</i> (%) / Therapy, <i>n</i> (%):                                                                                           |                                                      |                                                      |                 |
| Бета-адреноблокаторы / Beta-blockers                                                                                                     | 7 (23 %)                                             | 8 (25 %)                                             | 0,654           |
| Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / Angiotensin-converting enzyme inhibitors                                                  | 6 (20)                                               | 5 (18)                                               | 0,738           |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина 2 / Angiotensin 2 receptor antagonists                                                               | 5 (17)                                               | 5 (17)                                               | 0,686           |
| Диуретики / Diuretics                                                                                                                    | 19 (8)                                               | 25 (6)                                               | 0,629           |
| Антагонисты кальция / Calcium antagonists                                                                                                | 3 (10)                                               | 4 (13)                                               | 0,742           |
| Статины / Statins                                                                                                                        | 2 (6)                                                | 3 (10)                                               | 0,635           |
| Нестероидные противовоспалительные препараты / Nonsteroidal anti-inflammatory drugs                                                      | 1 (3)                                                | 2 (6)                                                | 0,676           |
| Хроническая обструктивная болезнь легких (I–II стадии), <i>n</i> (%) / Chronic obstructive pulmonary disease (stages I–II), <i>n</i> (%) | 3 (10)                                               | 5 (16)                                               | 0,645           |
| Курение, <i>n</i> (%) / Smoking, <i>n</i> (%)                                                                                            | 16 (53)                                              | 17 (57)                                              | 0,727           |
| Заболевания опорно-двигательного аппарата, <i>n</i> (%) / Diseases of the musculoskeletal system, <i>n</i> (%)                           | 7 (7)                                                | 9 (9)                                                | 0,842           |
| ЛОР-патология, <i>n</i> (%) / Otolaryngology pathology, <i>n</i> (%)                                                                     | 6 (20)                                               | 8 (27)                                               | 0,663           |
| Заболевания желудочно-кишечного тракта, <i>n</i> (%) / Diseases of the gastrointestinal tract, <i>n</i> (%)                              | 17 (16)                                              | 20 (20)                                              | 0,348           |
| Заболевания мочеполовой системы, <i>n</i> (%) / Diseases of the genitourinary system, <i>n</i> (%)                                       | 4 (13)                                               | 5 (16)                                               | 0,552           |
| Железодефицитная анемия (легкая степень), <i>n</i> (%) / Iron deficiency anemia (mild), <i>n</i> (%)                                     | 2 (7)                                                | 1 (3)                                                | 0,448           |

патогенетические механизмы, способствующие его более агрессивному течению и ранним клиническим проявлениям. Характерный для нарушений дыхания во сне оксидативный стресс способствует увеличению в организме пациента пула окисленных атерогенных форм липопротеинов, формированию эндотелиальной дисфункции, играющей важнейшую роль в дестабилизации атеросклеротических бляшек [12]. По-видимому, существенное значение для потенцирования системного атерогенеза

при СОАС имеет также персистирующая воспалительная реакция, которая реализуется у пациентов с СОАС посредством активации многочисленных воспалительных медиаторов, принимающих участие в целом ряде сложных сигнальных путей и ферментативных каскадов, ответственных за патологическое ремоделирование сосудистой стенки, активацию механизмов вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов [13]. Регулярная провокация процессов свободнорадикального окисления при СОАС

Таблица 2

Исследуемые биохимические параметры в группах сравнения

Table 2

Investigated biochemical parameters in comparison groups

| Биохимические маркеры / Biochemical markers           | Группа 1 ( $n = 30$ ) / Group 1 ( $n = 30$ ) | Группа 2 ( $n = 30$ ) / Group 2 ( $n = 30$ ) | $p$ -value |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------|
| Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l | 6,03±1,16                                    | 5,49±1,32                                    | 0,2        |
| ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l                      | 1,16±0,32                                    | 0,87±0,17                                    | 0,04       |
| ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l                      | 2,91±0,84                                    | 3,61±1,11                                    | 0,01       |
| ТГ, ммоль/л / TG, mmol/L                              | 2,66±1,94                                    | 3,07±2,44                                    | 0,04       |
| ХС не-ЛПВП, ммоль/л / non-HDL-C, mmol/l               | 4,22±0,96                                    | 4,86±1,14                                    | 0,03       |
| METS-IR / METS-IR                                     | 50,11±8,4                                    | 60,08±13,09                                  | <0,001     |
| Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L                    | 5,62±1,39                                    | 5,83±1,03                                    | 0,76       |

Примечание.  $p$  – значения парного теста Стьюдента [95 % ДИ для разности средних.

Note.  $p$  – values of the Student's paired test [95 % CI for mean difference.

Таблица 3

Частота наступления клинических исходов и ультразвуковых признаков атеросклероза в зависимости от тяжести СОАС ( $n$ , %)

Table 3

Incidence of clinical outcomes and echocardiographic signs of atherosclerosis depending on the severity of OSA ( $n$ , %)

| Клинический исход / Clinical outcomes                                                                       | Группа 1 ( $n = 30$ ) / Group 1 ( $n = 30$ ) | Группа 2 ( $n = 30$ ) / Group 2 ( $n = 30$ ) | $p$ -value |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------|
| Сахарный диабет / Diabetes mellitus                                                                         | 1 (3 %)                                      | 7 (23 %)                                     | 0,044      |
| Ишемическая болезнь сердца / Coronary heart disease                                                         | 1 (3 %)                                      | 5 (19 %)                                     | 0,124      |
| Сердечно-сосудистая смерть / Cardiovascular death                                                           | 0 (0 %)                                      | 1 (3 %)                                      | 0,238      |
| Нефатальные инфаркты миокарда / Non-fatal myocardial infarctions                                            | 1 (3 %)                                      | 3 (10 %)                                     | 0,221      |
| Нефатальные инсульты / Non-fatal strokes                                                                    | 1 (3 %)                                      | 2 (8 %)                                      | 0,245      |
| Коронарный атеросклероз / Coronary atherosclerosis                                                          | 3 (10 %)                                     | 7 (23 %)                                     | 0,048      |
| Атеросклероз брахиоцефальных артерий / Atherosclerosis of the brachiocephalic arteries                      | 1 (3 %)                                      | 10 (38 %)                                    | 0,028      |
| Атеросклероз артерий нижних конечностей / Atherosclerosis of the arteries of the lower extremities          | 1 (3 %)                                      | 3 (10 %)                                     | 0,298      |
| Мультифокальный атеросклероз (2 и более локализации) / Multifocal atherosclerosis (2 or more localizations) | 0 (0 %)                                      | 5 (19 %)                                     | 0,048      |
| Госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний / Hospitalizations for cardiovascular diseases     | 7 (23 %)                                     | 14 (46 %)                                    | 0,035      |
| Реваскуляризации / Revascularization                                                                        | 2 (8 %)                                      | 6 (20 %)                                     | 0,074      |

Примечание.  $p$  – значения парного теста МакНемара.

Note.  $p$  – values of the McNemar pair test.



Таблица 4

Table 4

## Оценка предикторов мультифокального атеросклероза

## Evaluation of the predictors of multifocal atherosclerosis

| Параметр / Parameter                     | Коронарный атеросклероз /<br>Coronary atherosclerosis |                     | Атеросклероз брахиоцефальных<br>артерий / Atherosclerosis of the<br>brachiocephalic arteries |       | Мультифокальный<br>атеросклероз / Multifocal<br>atherosclerosis |         |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------|---------|
|                                          | ОШ/OR                                                 | 95 % ДИ/<br>95 % CI | p-value                                                                                      | ОШ/OR | 95 % ДИ/<br>95 % CI                                             | p-value |
| ИАГ /ANI                                 | 1,74                                                  | [0,9; 4,5]          | 0,024                                                                                        | 1,82  | [0,7; 6,6]                                                      | 0,038   |
| Средняя сатурация,<br>Average saturation | 1,34                                                  | [0,7; 6,2]          | 0,055                                                                                        | 0,8   | [0,1; 4,2]                                                      | 0,122   |
| Общий холестерин,<br>Total cholesterol,  | 1,3                                                   | [0,2; 6,8]          | 0,084                                                                                        | 1,8   | [0,9; 7,6]                                                      | 0,119   |
| ХС ЛПВП / HDL-C                          | 0,8                                                   | [0,5; 2,2]          | 0,089                                                                                        | 0,9   | [0,2; 2,3]                                                      | 0,922   |
| ХС ЛПНП / LDL-C                          | 1,8                                                   | [0,9; 4,2]          | 0,067                                                                                        | 1,6   | [0,8; 7,1]                                                      | 0,048   |
| ТГ / TG                                  | 2,4                                                   | [1,1; 7,2]          | 0,024                                                                                        | 3,1   | [1,1; 8,5]                                                      | 0,011   |
| ХС не-ЛПВП /<br>non-HDL-C                | 1,6                                                   | [0,8; 4,7]          | 0,054                                                                                        | 1,4   | [1,0; 4,8]                                                      | 0,038   |
| METS-IR / METS-IR                        | 1,8                                                   | [1,1; 9,4]          | 0,016                                                                                        | 1,7   | [1,8; 11,2]                                                     | 0,044   |
|                                          |                                                       |                     |                                                                                              | 1,9   | [0,9; 6,7]                                                      | 0,042   |

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Note. OR – odds ratio, CI – confidence interval.

сопровождается увеличением синтеза воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин-6) ингибированием NO-синтазы, активацией лимфоцитов, усилением захвата липидов макрофагами) [14]. Возможное патогенетическое и прогностическое значение данных воспалительных биомаркеров в реализации сердечно-сосудистых осложнений СОАС, в том числе и атеросклероза, в последние годы активно исследуется. Так, в работе М.М. Ciccone et al. выявлены значимые корреляции уровня воспалительных цитокинов С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  у пациентов с СОАС с толщиной интима-медиа сонной артерии [15].

Вместе с тем некоторые характерные особенности популяции пациентов с СОАС — преобладание мужского пола, тесная ассоциация с ожирением — способствуют появлению специфических для СОАС особенностей развития системного атеросклероза, опосредованных в значительной степени инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и сахарным диабетом. В связи с этим выявленное нами статистически значимое повышение индекса METS-IR в группе с более тяжелым СОАС выглядит вполне закономерным. Похожие данные получены ранее в крупных зарубежных наблюдательных исследованиях. Так, по данным исследования Sleep Heart Health Study, распространенность инсулинорезистентности, которую авторы оценивали по индексу HOMA-IR, при СОАС значительно превышает средний общепопуляционный уровень [16]. Выбранный нами для оценки инсулинорезистентности индекс METS-IR впервые предложен О.У. Bello-Chavolla et al в 2018 г. [17] в качестве инструмента оценки инсулинорезистентности, не требующего использования инсулина, и, несмотря на относительно недавнее активное внедрение в исследовательскую и клиническую практику, в ряде научных работ продемонстрировал высокую прогностическую значимость в отношении развития коронарного атеросклероза и ИБС [18, 19]. Отдельно стоит отметить выявленные впоследствии нами значимые ассоциации индекса METS-IR с риском манифестации различных локализаций атеросклероза — коронарного, атеросклероза брахиоцефальных артерий, мультифокального, что может указывать на патогенетическую роль инсулинорезистентности в прогрессировании системного атеросклероза для этой категории пациентов. О формировании характерного для метаболического синдрома

варианта дислипидемии при СОАС, по-видимому, может свидетельствовать отмеченный в нашей работе значимый рост уровня триглицеридов в группе пациентов с выраженными дыхательными расстройствами во сне по сравнению с группой контроля. При этом различия по другим составляющим липидного профиля между сравниваемыми группами были в нашем исследовании менее отчетливыми.

На важную, если не определяющую, роль ожирения в формировании сердечно-сосудистых осложнений СОАС указывает, вероятно, и то, что при всем фенотипическом разнообразии данного синдрома по данным ряда крупных наблюдательных исследований именно фенотип с ожирением и преобладанием мужского пола характеризуется наибольшей тяжестью дыхательных нарушений во сне, которая оценивается по величине ИАГ, а также ассоциируется с наиболее неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [20]. Эта закономерность прослеживается и в результатах нашего исследования, согласно которым исходный уровень ИАГ ассоциировался с вероятностью развития атеросклероза коронарных артерий, атеросклероза БЦА, мультифокального атеросклероза и может рассматриваться, таким образом в качестве предиктора развития системного атеросклероза. Абдоминальный вариант ожирения и инсулинорезистентность создают серьезные предпосылки для ранней манифестации сахарного диабета у пациентов с СОАС. Результаты наблюдательных исследований последних лет указывают на высокую распространенность сахарного диабета 2-типа среди пациентов с клинически выраженным СОАС, достигающую 26–30 %, что существенно превышает общепопуляционный уровень [21]. По данным, полученным в недавнем исследовании группой R. Abelleira et al. [22], высокие значения ночной гипоксемии при СОАС, независимо от ИМТ, являются предиктором развития сахарного диабета. Таким образом, выявленная в нашей работе ассоциация тяжести дыхательных расстройств у больных СОАС с риском манифестации сахарного диабета (семь случаев в группе среднетяжелого и тяжелого СОАС и всего один случай в контрольной группе) соответствует опубликованным ранее данным других авторов и, по-видимому, является закономерным отражением характерных для пациентов с СОАС метаболических нарушений.

Представляют определенный интерес также результаты проведенного нами анализа возможных локальных особенностей течения системного атеросклероза у больных с СОАС. Выявленные

нами наиболее значимые ассоциации СОАС с атеросклерозом бассейна брахиоцефальных артерий представляются вполне объяснимыми. Доступность и качество визуализации данной области в отличие от коронарного атеросклероза позволяют выявлять манифестацию атеросклероза на наиболее раннем, еще доклиническом этапе. Дополнительным ограничивающим частоту выявления коронарного атеросклероза фактором в нашей работе были особенности дизайна, а именно внесение ИБС исходно в критерии исключения с проведением соответствующих диагностических процедур — нагрузочных тестов и при необходимости коронароангиографии.

Опубликованные ранее данные других авторов [23] демонстрируют значимые прямые корреляции толщины комплекса интима-медиа в каротидном бассейне и вероятность появления атеросклеротических бляшек в общей сонной артерии с тяжестью дыхательных нарушений при СОАС, которая оценивалась по ИАГ. Причем данные ассоциации сопровождались достоверным ростом воспалительных биомаркеров (С-реактивного белка, интерлейкина-6 и интерлейкина-18) в сыворотке крови, что, по мнению авторов [5], отражает роль системной воспалительной активации как одного из ключевых патогенетических механизмов прогрессирования атеросклероза. Таким образом, увеличение частоты развития симптомного и бессимптомного атеросклероза сосудов каротидного бассейна в нашем исследовании в целом соответствует данным, представленным в ранее опубликованных работах других авторов и вполне отражает патогенетические предпосылки для его развития, формирующиеся на фоне СОАС в виде персистирующего системного воспаления и оксидативного стресса. Значимыми дополнительными патогенными факторами, которые могут усугублять развитие острой и хронической церебральной ишемии у этой категории пациентов, является регулярная ночная гипоксемия, характерная для тяжелых форм СОАС, а также ассоциация с риском развития фибрилляции предсердий. Заслуживает особого внимания также то, что выявленные взаимосвязи тяжести СОАС и частоты развития атеросклероза в каротидном бассейне, в отличие от коронарного атеросклероза, сохранялись в нашем исследовании независимо от ИМТ и возраста, что может указывать на непосредственный вклад собственно дыхательных нарушений в развитие атеросклероза данной локализации независимо от влияния

метаболического синдрома и возрастных изменений и требует уточнения в дальнейших исследованиях.

Раннее развитие и быстрое прогрессирование системного атеросклероза у пациентов с СОАС в сочетании с характерным для этой категории пациентов метаболическим синдромом и ассоциированным с ним сахарным диабетом неизбежно должны приводить на определенном этапе к тем или иным неблагоприятным клиническим проявлениям и ухудшению клинического прогноза в целом. Вполне вероятно, что отсутствие в нашей работе значимых различий между исследуемыми группами по наступлению твердых конечных точек (сердечно-сосудистой смертности, частоте нефатальных инфарктов миокарда и инсультов) обусловлено особенностями дизайна исследования — небольшим периодом наблюдения, молодым возрастом участников и отсутствием у них исходно серьезной сердечно-сосудистой патологии. С учетом этого особого внимания заслуживает выявленное нами у пациентов с более выраженным СОАС увеличение частоты повторных госпитализаций, безусловно, ухудшающих клинический прогноз. Несмотря на солидный мировой научный опыт, накопленный в ходе изучения кардиоваскулярных рисков СОАС, возможное влияние этого синдрома на частоту повторных госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистой патологией, исследовано в меньшей степени, а научные публикации, представляющие подобные данные, весьма немногочисленны [24]. Между тем частота повторных госпитализаций, вызванных сердечно-сосудистой патологией, имеет большое прогностическое и социально-экономическое значение и все чаще используется при проведении масштабных научных исследований. Представленные нами результаты и их интерпретация, безусловно, ограничены дизайном исследовательской работы — отсутствием рандомизации, относительно небольшим количеством участников исследования и особенностями выборки. В связи с этим полученные данные требуют дальнейшего уточнения в более масштабных и продолжительных исследованиях, включающих более разнообразных по фенотипу участников.

### **Заключение**

Представленные результаты проведенного нами исследования выявили значимые различия между сравниваемыми группами пациентов

по ряду показателей с преобладанием в группе с клинически выраженным СОАС уровня атерогенных липопротеидов (ХС ЛПНП, ТГ, ХС нЛПВП) и индекса инсулинрезистентности METS-IR. Выявленные изменения лабораторных показателей в группе со среднетяжелым и тяжелым СОАС сопровождались увеличением частоты регистрации неблагоприятных клинических событий — манифестации системного атеросклероза с преимущественным поражением БЦА и повторных госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистой патологией. Отмеченные ассоциации тяжести нарушений дыхания во сне с лабораторными и клиническими признаками прогрессирования атеросклероза могут указывать на наличие определенных «проатерогенных» патогенетических механизмов у пациентов с СОАС, требующих уточнения в будущих исследованиях.

#### Список литературы / References

1. Ионин В.А., Павлова В.А., Баранова Е.И. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые заболевания: от диагностики к персонализированной терапии (часть 1). *Рос. журн. персон. медицины*, 2022; 2 (2): 46–53. doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-46-53 [Ionin V.A., Pavlova V.A., Baranova E.I. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases: from diagnosis to personalized therapy (part 1). *Russian Journal for Personalized Medicine*, 2022; 2 (2): 46–53. (In Russ.). doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-46-53].
2. Chen J., Lin S., Zeng Y. An Update on Obstructive Sleep Apnea for Atherosclerosis: Mechanism, Diagnosis, and Treatment. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021; 8: 647071. doi: 10.3389/fcvm.2021.647071
3. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*, 2005; 365 (9464): 1046–1053. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7
4. Yumino D., Tsurumi Y., Takagi A., Suzuki K., Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 2007; 99(1): 26–30. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.055
5. Baguet J.P., Hammer L., Lévy P., Pierre H., Launois S., Mallion J.M., Pépin J.L. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*, 2005; 128 (5): 3407–3412. doi: 10.1378/chest.128.5.3407
6. Кравченко М.В., Коростовцева Л.С., Головкова-Кучерявая М.С., Бочкарев М.В., Свириев Ю.В. Нарушения дыхания во сне при ишемическом инсульте: связь с локализацией и типом классификации TOAST. *Трансляционная медицина*, 2020; 7 (3): 14–20. doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-14-20 [Kravchenko M.V., Korostovtseva L.S., Golovkova-Kucheriavaia M.S., Bochkarev M.V., Sviryaev Y.V. Sleep breathing disorders in ischemic stroke: relationship with the localization and toast classification subtypes. *Translational Medicine*, 2020; 7 (3): 14–20. (In Russ.). doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-14-20].
7. Yu Q., Wei W., Yuan Y. A Two-Sample Mendelian Randomization Research Examining the Causal Association Between Ischemic Stroke and Obstructive Sleep Apnea. *Brain Behav.*, 2025; 15 (8): e70787. doi: 10.1002/brb3.70787
8. Aronson D., Lavie L., Lavie P. Does OSA Upregulate Cardioprotective Pathways to an Ischemic Insult? *Chest*, 2018; 153 (2): 295–297. doi: 10.1016/j.chest.2017.07.036
9. Steiner S., Schueller P.O., Strauer B.E. Occurrence of coronary collateral vessels in patients with sleep apnea and total coronary occlusion. *Chest*, 2010; 137 (3): 516–520. doi: 10.1378/chest.09-1136
10. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Иртюга О.Б., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Бобкова Н.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиридзе Д.В., Недошивин А.О., Никулина С.Ю., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Саласюк А.С., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Троицкая Е.А., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Рос. кардиол. журн.*, 2024; 29 (9): 6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117 [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Bobkova N.V., Boytsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Irtyuga O.B., Kislyak O.A., Kozioleva N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaia Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Nikulina S.Yu., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Salasiuk A.S., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Troitskaya E.A., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Rus. J. Cardiol.*, 2024; 29 (9): 6117. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117].
11. Чернявский М.А., Иртюга О.Б., Янишевский С.Н., Алиева А.С., Самочерных К.А., Абрамов К.Б., Вавилова Т.В., Лукьянчиков В.А., Курапеев Д.И., Ванюркин А.Г., Чернова Д.В., Шелуханов Н.К., Козленок А.В., Кавтеладзе З.А., Малеванный М.В., Виноградов Р.А., Хафизов Т.Н., Иванова Г.Е., Жуковская Н.В., Фокин А.А., Игнатьев И.М., Карпенко А.А., Игнатенко П.В., Астапов Д.А., Семенов В.Ю., Порханов В.А., Крылов В.В., Усачев Д.Ю., Светликов А.В., Алесян Б.Г., Акчуринов Р.С., Чернявский А.М., Конради А.О., Шляхто Е.В. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (11): 5284. doi:



- 10.15829/1560-4071-2022-5284 [Chernyavsky M.A., Irtyuga O.B., Yanishevsky S.N., Alieva A.S., Samochernykh K.A., Abramov K.B., Vavilova T.V., Lukyanchikov V.A., Kurapev D.I., Vanyurkin A.G., Chernova D.V., Shelukhanov N.K., Kozlyonok A.V., Kavteladze Z.A., Malevanny M.V., Vinogradov R.A., Khafizov T.N., Ivanova G.E., Zhukovskaya N.V., Fokin A.A., Ignatiev I.M., Karpenko A.A., Ignatenko P.V., Astapov D.A., Semenov V.Yu., Porkhanov V.A., Krylov V.V., Usachev D.Yu., Svetlikov A.V., Alekhan B.G., Akchurin R.S., Chernyavsky A.M., Konradi A.O., Shlyakhto E.V. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Rus. J. Cardiol.*, 2022; 27 (11): 5284. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5284].
12. Большакова С.Е., Мадаева И.М., Бердина О.Н., Бугун О.В., Рычкова Л.В. Биомаркеры эндотелиальной дисфункции как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при синдроме обструктивного апноэ сна. *Профилактика. медицина*, 2022; 25 (8): 114–119. doi: 10.17116/profmed20225081114 [Bolshakova S.E., Madavaeva I.M., Berdina O.N., Bugun O.V., Rychkova L.V. Biomarkers of endothelial dysfunction as a cardiovascular risk factor in patients obstructive sleep apnea syndrome. *Russian Journal of Preventive Medicine*, 2022; 25 (8): 114–119. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed20225081114].
13. Полонский Е.Л., Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Ломова И.П. Биомаркеры неспецифического воспаления и атеросклероза сонных артерий при синдроме обструктивного апноэ сна. *Мед. алфавит*, 2022; (6): 47–52. doi: 10.33667/2078-5631-2022-6-47-52 [Polonskiy E.L., Zybinina N.N., Tikhomirov O.V., Lomova I.P. Biomarkers of non-specific inflammation and atherosclerosis of carotid arteries in obstructive sleep apnea syndrome. *Medical Alphabet*, 2022; (6): 47–52. (In Russ.). doi: 10.33667/2078-5631-2022-6-47-52].
14. Wu H., Lv Q., Zhang H., Qin Y., Fang F., Sun H., Wei Y. The reduction of apnea-hypopnea duration ameliorates endothelial dysfunction, vascular inflammation, and systemic hypertension in a rat model of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2019; 23 (4): 1187–1196. doi: 10.1007/s11325-019-01798-3
15. Ciccone M.M., Scicchitano P., Zito A., Cortese F., Boninfante B., Falcone V.A., Quaranta V.N., Ventura V.A., Zucano A., Di Serio F., Damiani M.F., Resta O. Correlation between inflammatory markers of atherosclerosis and carotid intima-media thickness in Obstructive Sleep Apnea. *Molecules*, 2014; 19 (2): 1651–1662. doi: 10.3390/molecules19021651
16. Punjabi N.M., Shahar E., Redline S., Gottlieb D.J., Givelber R., Resnick H.E.; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Epidemiol.*, 2004; 160 (6): 521–530. doi: 10.1093/aje/kwh261
17. Bello-Chavolla O.Y., Almeda-Valdes P., Gomez-Velasco D., et al. METS-IR, a novel score to evaluate insulin sensitivity, is predictive of visceral adiposity and incident type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology*, 2018; 178 (5): 533–544. doi:10.1530/eje-17-0883
18. Сваровская А.В., Аржанник М.Б., Гарганеева А.А. Прогностическая значимость нового индекса инсулинорезистентности METS-IR в развитии инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное стентирование, и с наличием ожирения. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (10): 4880. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4880 [Svarovskaya A.V., Arzhanik M.B., Garganeeva A.A. Prognostic value of the Metabolic Score for Insulin Resistance in the development of myocardial infarction in patients with coronary artery disease and obesity after coronary stenting. *Rus. J. Cardiol.*, 2022; 27 (10): 4880. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2022-4880].
19. Gao W., Deng Z., Gong Z., Jiang Z., Ma L. AI-driven prediction of insulin resistance in non-diabetic populations using minimal invasive tests: comparing models and criteria. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2025; 17 (1): 338. doi: 10.1186/s13098-025-01920-4
20. Zinchuk A., Yaggi H.K. Phenotypic Subtypes of OSA: A Challenge and Opportunity for Precision Medicine. *Chest*, 2020; 157 (2): 403–420. doi: 10.1016/j.chest.2019.09.002
21. Tenda E.D., Henrina J., Cha J.H., Triono M.R., Putri E.A., Aristy D.J., Tahapary D.L. Obstructive sleep apnea: Overlooked comorbidity in patients with diabetes. *World J. Diabetes*, 2024; 15 (7): 1448–1460. doi: 10.4239/wjd.v15.i7.1448
22. Abelleira R., Zamarrón C., Riveiro V., Casal A., Toubes M.E., Rábade C., Ricoy J., Lama A., Rodríguez-Núñez N., Ferreira L., Rodríguez-Ozores J., Valdés L. Relationship between obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus. *Med. Clin. (Barc)*, 2024; 162 (8): 363–369. doi: 10.1016/j.medcli.2023.11.014
23. Drager L.F., Bortolotto L.A., Lorenzi M.C., Figueiredo A.C., Krieger E.M., Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005; 172 (5): 613–8. doi: 10.1164/rccm.200503-340OC
24. Abdullah A., Eigbire G., Salama A., Wahab A., Nadkarni N., Alweis R. Relation of Obstructive Sleep Apnea to Risk of Hospitalization in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction from the National Inpatient Sample. *Am. J. Cardiol.*, 2018; 122 (4): 612–615. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.04.052

#### Сведения об авторах:

**Алексей Владимирович Яковлев**, д-р мед. наук, рук. кардиоцентра ЧУЗ клиническая больница «РЖД-МЕДИЦИНА» г. Новосибирск; профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4763-0961, e-mail: alex-yak-card@mail.ru

**Александр Трофимович Тепляков**, д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, Томск, Россия, ORCID: 0000-0003-0721-0038, e-mail: vgelen1970@gmail.ru



**Елена Викторовна Гракова**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии миокарда, Томск, Россия, ORCID: 0000-0003-4019-3735, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru

**Сергей Николаевич Шилов**, д-р мед. наук, проф. кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7777-6419, e-mail: newsib54@gmail.com

**Милана Сергеевна Уженцева**, врач-невролог, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3247-2056, e-mail: efimova.milana2018@yandex.ru

**Ксения Константиновна**, канд. мед. наук, врач-сосудистый хирург, Новосибирск, Россия, ORCID: 0009-0000-1351-9846, e-mail: guliaeva.kk@med54.ru

**Наталья Фаритовна Яковлева**, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4736-6486, e-mail: yakovlevanf@yandex.ru

**Альмира Валерьевна Гафарова**, канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ ФБГНУ Института цитологии и генетики Межведомственной лаборатории эпидемиологии СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5380-9434, e-mail: g.alma77@yandex.ru

**Ирина Аркадьевна Гребенкина**, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-5563-2983, e-mail: quaf@yandex.ru

#### Information about the authors:

**Alexey V. Yakovlev**, doctor of medical sciences, head of the cardiac center clinical hospital «RZD-Medicine» Novosibirsk, professor of department of therapy, hematology and transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4763-0961, e-mail: alex-yak-card@mail.ru

**Aleksandr T. Teplyakov**, MD, PhD, DSc, professor, Chief Researcher, Tomsk, Russia, ORCID ID: 0000-0003-0721-0038, e-mail: vgelen1970@gmail.ru

**Elena V. Grakova**, MD, PhD, DSc, leading researcher, department of myocardial pathology, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4019-3735, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru

**Sergey N. Shilov**, doctor of medical sciences, professor of department of pathological physiology and clinical pathophysiology, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7777-6419, e-mail: newsib54@gmail.com

**Milana E. Uzhentseva**, MD, neurologist, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3247-2056, e-mail: efimova.milana2018@yandex.ru

**Kseniya K. Guliaeva**, MD, vascular surgeon of the cardiac, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0009-0000-1351-9846, e-mail: guliaeva.kk@med54.ru

**Natalia F. Yakovleva**, MD, associate professor of department of polyclinic therapy and general medical practice, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4736-6486, e-mail: yakovlevanf@yandex.ru

**Almira V. Gafarova**, M.D., Ph.D., gastroenterologist of CHUZ clinical hospital «RZD-Medicine» Novosibirsk, senior researcher of the Laboratory of Psychological and Sociological Aspects of Disease, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, the Interdepartmental Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5380-9434, e-mail: g.alma77@yandex.ru

**Irina A. Grebenkina**, MD, associate professor of Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5563-2983, e-mail: quaf@yandex.ru

*Статья поступила 28.10.2025*

*После доработки 05.12.2025*

*Принята к печати 09.12.2025*

*Received 28.10.2025*

*Revision received 05.12.2025*

*Accepted 09.12.2025*



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-394-400

## Десятилетние результаты применения российского стента с лекарственным покрытием Калипсо у пациентов с острым коронарным синдромом: данные проспективного многоцентрового исследования

М.В. Черняев<sup>1, 2</sup>, А.И. Загоруйко<sup>1, 3</sup>, А.А. Логунова<sup>1</sup>, В.А. Митяшина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов  
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Россия, 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения, Онкологический центр № 1,  
городская клиническая больница им. С.С. Юдина  
Россия, 117152, г. Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7

### Аннотация

Цель исследования — оценка отдаленных (10-летних) результатов безопасности и эффективности отечественного стента с сиролимус-выделяющим покрытием Калипсо в сравнении со стентом Xience Prime у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в условиях реальной клинической практики. **Материал и методы.** В проспективное многоцентровое исследование было исходно включено 274 пациента с ОКС. Пациенты были разделены на две группы, в первую вошли 140 больных, которым имплантировали стент Калипсо, во вторую — 134 пациента, которым имплантировали стент Xience Prime. К 10-летнему сроку наблюдения контакт установлен с 191 пациентом (69,7 %): 98 — в группе Калипсо и 93 — в группе Xience Prime. Первичной конечной точкой являлась совокупная частота основных неблагоприятных кардиальных событий (МАСЕ). **Результаты.** За 10 лет наблюдения частота МАСЕ в группе Калипсо составила 31,6 % против 34,4 % в группе Xience Prime (отношение рисков [ОР] 0,91, 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,58–1,43;  $p = 0,68$ ). Статистически значимых различий по отдельным компонентам МАСЕ не выявлено. Частота рестеноза, потребовавшего повторного стентирования, составила 4,1 % и 7,5 % соответственно ( $p = 0,29$ ). **Заключение.** Стент Калипсо демонстрирует сопоставимые с Xience Prime показатели долгосрочной клинической эффективности и безопасности у пациентов с ОКС.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, стент Калипсо, стент Xience, стенты с лекарственным покрытием.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Автор для переписки.** Черняев М.В., e-mail: mikhailcherniaev@mail.ru

**Для цитирования.** Черняев М.В., Загоруйко А.И., Логунова А.А., Митяшина В.А. Десятилетние результаты применения российского стента с лекарственным покрытием Калипсо у пациентов с острым коронарным синдромом: данные проспективного многоцентрового исследования. *Атеросклероз*, 2025; 21 (4): 394–400. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-394-400

## Ten-year outcomes of the russian drug-eluting stent Calypso in patients with acute coronary syndrome: data from a prospective multicenter study

M.V. Chernyaev<sup>1, 2</sup>, A.I. Zagorulko<sup>1, 3</sup>, A.A. Logunova<sup>1</sup>, V.A. Mityashina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RUDN University,

6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russia

<sup>2</sup> FGBU "NMIC TPM" of the Ministry of Health of Russia

10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution, Oncology Center No. 1, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin

18A, Zagorodnoe sh., Moscow, 117152, Russia

## Abstract

**Objective** — to evaluate the long-term (10-year) safety and efficacy outcomes of the domestic sirolimus-eluting stent Calypso compared with the Xience Prime stent in patients with acute coronary syndrome (ACS) under real-world clinical conditions. **Material and methods.** A total of 274 patients with ACS were initially enrolled in this prospective multicenter study. Patients were divided into two groups: the first group included 140 patients who received the Calypso stent, and the second group included 134 patients who received the Xience Prime stent. At the 10-year follow-up, complete data were available for 191 patients (69.7 %): 98 in the Calypso group and 93 in the Xience Prime group. The primary endpoint was the composite rate of major adverse cardiac events (MACE). **Results.** Over the 10-year follow-up period, the incidence of MACE was 31.6 % in the Calypso group versus 34.4 % in the Xience Prime group (hazard ratio [HR] 0.91; 95 % confidence interval [CI] 0.58–1.43;  $p=0.68$ ). No statistically significant differences were observed between groups in any individual MACE components. The rate of restenosis requiring repeat stenting was 4.1 % and 7.5 % in the Calypso and Xience Prime groups, respectively ( $p=0.29$ ). **Conclusions.** The Calypso sirolimus-eluting stent demonstrates long-term clinical efficacy and safety comparable to those of the Xience Prime stent in patients with acute coronary syndrome.

**Keywords:** acute coronary syndrome, Calypso stent, Xience stent, drug-eluting stents.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study received no external funding or sponsorship.

**Correspondence.** Chernyaev M.V., e-mail: mikhailcherniaev@mail.ru

**Citation.** Chernyaev M.V., Zagorulko A.I., Logunova A.A., Mityashina V.A. Ten-year outcomes of the russian drug-eluting stent Calypso in patients with acute coronary syndrome: data from a prospective multicenter study. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (4); 394–400. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-394-400

## Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) продолжает оставаться одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения во всем мире [1]. Согласно данным современных национальных рекомендаций, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) с имплантацией стентов с лекарственным покрытием (СЛП) представляют собой стандарт реваскуляризации миокарда у данной категории больных.

В настоящее время особый интерес представляют отдаленные результаты применения отечественных коронарных стентов, в частности стента Калипсо с сиролимус-выделяющим покрытием. В ранее опубликованных работах нами продемонстрирована сопоставимая эффективность и безопасность данного стента в среднесрочной перспективе по сравнению с международным аналогом — стентом Xience Prime [2–4]. Однако долгосрочных данных, охватывающих десятилетний период наблюдения,

до сих пор в литературе не представлено, что определило необходимость проведения проспективных исследований с длительным периодом наблюдения.

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка 10-летних результатов применения стента Калипсо в сравнении со стентом Xience Prime у пациентов с ОКС. Проведение сравнительного анализа с международными регистрами и исследованиями позволит верифицировать полученные результаты в контексте мировой клинической практики.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** Настоящая работа представляет собой финальный анализ 10-летнего проспективного многоцентрового наблюдательного исследования. Первичный набор пациентов проводился в период с 2014 по 2015 г. Критерии включения и исключения, а также методика исходной рандомизации подробно описаны в наших

предыдущих публикациях, на которые мы ссылались выше.

Исходно в исследование были включены 274 пациента с ОКС, распределенные в две группы: 140 пациентам был имплантирован стент Калипсо, 134 – стент Xience Prime. К 10-летнему сроку наблюдения, с учетом влияния пандемии COVID-19 и иных факторов, полные клинические данные были доступны для 191 пациента (69,7 %): 98 (70,0 %) – в группе Калипсо и 93 – (69,4 %) в группе Xience Prime.

Следует отметить, что меньшее число пациентов, доступных для полного анализа при 10-летнем наблюдении, является ожидаемой и типичной проблемой для исследований такой продолжительности. Согласно данным литературы, средний процент ответов в клинических регистрах через 10 лет наблюдения и более составляет около 56 %, что делает наш показатель в 69,7 % достаточно высоким [5]. Основными причинами потери наблюдения, помимо смертности, явилась потеря связи ввиду переезда и смены контактных данных.

**Методика наблюдения и конечные точки.** Наблюдение за пациентами включало регулярные телефонные интервью, анализ медицинской документации и данных контрольных инструментальных обследований. В период с 8-го по 10-й год наблюдения части пациентов была выполнена контрольная коронарография с проведением оптической когерентной томографии (ОКТ) для верификации состояния стентированного сегмента.

Первичной конечной точкой была определена совокупная частота основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE), включавшая смерть от любой причины, нефатальный инфаркт миокарда и клинически обусловленную реваскуляризацию.

Вторичными конечными точками являлись частота отдельных компонентов MACE, частота повторного стентирования в зоне исходной

имплантации, частота выполнения аортокоронарного шунтирования (АКШ) и частота позднего тромбоза стента.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводился по принципу intention-to-treat. Межгрупповые сравнения количественных переменных выполнялись с помощью теста Стьюдента для несвязанных выборок или теста Манна – Уитни. Бинарные качественные признаки сравнивались с применением точного теста Фишера. Статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки первого типа менее 5 %. Все анализы выполнены с применением языка статистического программирования R (R Core Team (2024)).

## Результаты

**Характеристики пациентов.** Группы пациентов, доступные для 10-летнего анализа, были сопоставимы по основным клинико-демографическим и ангиографическим показателям (табл. 1) не смотря на то, что с момента набора исследуемых в наблюдение прошел длительный срок. Средний возраст пациентов в группе Калипсо составил  $70,8 \pm 8,5$  года, в группе Xience Prime –  $69,9 \pm 7,1$  года ( $p = 0,451$ ). Доля пациентов с сахарным диабетом также не имела статистически значимых различий.

**Десятилетние клинические исходы.** За 10 лет наблюдения первичная конечная точка (MACE) была зафиксирована у 31 пациента (31,6 %) в группе Калипсо и у 32 пациентов (34,4 %) в группе Xience Prime. Различия не достигли статистической значимости (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,58–1,43;  $p = 0,68$ ). Анализ отдельных компонентов MACE также не выявил статистически значимых межгрупповых различий (табл. 2).

По результатам исследования смертность от всех причин составила 15,3 % в группе Калипсо и 16,1 % в группе Xience Prime ( $p = 0,88$ ). В то же время частота нефатального инфаркта мио-

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов

Table 1

Clinical and demographic characteristics of patients

| Показатель               | Калипсо ( $n = 98$ ) | Xience Prime ( $n = 93$ ) | $p$ -value |
|--------------------------|----------------------|---------------------------|------------|
| Возраст, лет             | $70,8 \pm 8,5$       | $69,9 \pm 7,1$            | 0,551      |
| Мужчины, $n$ (%)         | 60 (61,2)            | 55 (59,1)                 | 0,766      |
| Сахарный диабет, $n$ (%) | 13 (13,3)            | 15 (16,1)                 | 0,571      |

Таблица 2

## Десятилетние клинические исходы

Table 2

## Ten-year clinical outcomes

| Конечная точка                      | Калипсо ( $n = 98$ ) | Xiense Prime ( $n = 93$ ) | $p$ -value |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------------|------------|
| MACE, $n$ (%)                       | 31 (31,6)            | 32 (34,4)                 | 0,681      |
| Смерть от всех причин, $n$ (%)      | 15 (15,3)            | 15 (16,1)                 | 0,883      |
| Нефатальный ИМ, $n$ (%)             | 10 (10,2)            | 9 (9,7)                   | 0,900      |
| Повторная реваскуляризация, $n$ (%) | 18 (18,4)            | 18 (19,4)                 | 0,856      |
| Повторное стентирование, $n$ (%)    | 4 (4,1)              | 7 (7,5)                   | 0,291      |
| АКШ, $n$ (%)                        | 3 (3,1)              | 6 (6,5)                   | 0,244      |
| Поздний тромбоз стента, $n$ (%)     | 1 (1,0)              | 0 (0)                     | 0,999      |

Примечание. MACE — частота основных неблагоприятных кардиальных событий; ИМ — инфаркт миокарда, АКШ — аортокоронарное шунтирование.

карда была сопоставима в обеих группах: 10,2 и 9,7 % соответственно ( $p = 0,90$ ). В целом, потребность в повторной реваскуляризации отмечена у 18,4 % пациентов в группе Калипсо и 19,4 % в группе Xiense Prime ( $p = 0,85$ ), из них повторное стентирование потребовалось 4,1 и 7,5 % пациентов соответственно ( $p = 0,29$ ). АКШ в свою очередь было выполнено трем (3,1 %) пациентам в группе Калипсо и шести (6,5 %) в группе Xiense Prime ( $p = 0,24$ ).

Данное наблюдение может отражать разницу в показателях осложнений, связанных с установкой стента с лекарственным покрытием.

При анализе временной динамики основных неблагоприятных кардиальных событий наибольшее число событий произошло в первый год после имплантации: 8 (8,2 %) — в группе Калипсо и 10 (10,8 %) — в группе Xiense Prime. От 1 до 5 лет произошло 15 (15,3 %) и 16 (17,2 %) событий соответственно, а от 5 до 10 лет — 8 (8,2 %) и 6 (6,5 %) событий. Это свидетельствует о стабилизации кривых исходов после 3-летнего периода наблюдения в обеих группах.

При анализе результатов в подгруппе пациентов с сахарным диабетом ( $n = 13$ , Калипсо;  $n = 15$ , Xiense Prime) не выявлено значительных различий по частоте MACE (38,5 % против 40,0 %,  $p = 0,93$ ), хотя общее число событий было меньше.

Интересно отметить, что частота повторного стентирования в зоне исходной имплантации в группе Калипсо была в 1,8 раза ниже, чем в группе Xiense Prime (4,1 % против 7,5 %), хотя различия не достигли статистической значимости. Это может быть обусловлено различием в

механизме действия антипролиферативных агентов (сиролимус в сравнении с эверолимусом) или особенностями морфологии неоинтимы, что находит подтверждение в данных ОКТ-исследований, где в группе Калипсо преобладали случаи полной эндотелизации без значимой гиперплазии (90,5 % против 83,3 %).

**Реваскуляризации и данные ОКТ-исследования.** В отдаленном периоде (50–10 лет) повторная коронарография была выполнена 58 пациентам (59,2 %) группы Калипсо и 51 пациенту (54,8 %) группы Xiense Prime с целью верификации состояния стентированного сегмента и оценки прогрессирования атеросклероза в прилежащих сегментах.

В подгруппе пациентов, которым в сроки 8–10 лет выполнена оптическая когерентная томография, в группе Калипсо ( $n = 21$ ) в 19 случаях (90,5 %) документирован отличный результат без признаков неоинтимальной гиперплазии, требующей вмешательства. В двух случаях (9,5 %) на основании данных ОКТ было принято решение о повторном стентировании.

В группе Xiense Prime ОКТ выполнена 18 пациентам, при этом в 15 случаях (83,3 %) результат был расценен как удовлетворительный, а в трех случаях (16,7 %) потребовалась имплантация нового стента. Указанные случаи вошли в общее количество повторных стентирований, представленных в табл. 2.

## Обсуждение

Стент Калипсо демонстрирует долгосрочные (10 лет) показатели безопасности и эффективно-



сти, сопоставимые с результатами проверенного международного эталона своего времени Xience Prime у пациентов с ОКС. Доля основных неблагоприятных событий и частота позднего тромбоза невысоки и находятся в диапазоне передовых мировых данных по стентам второго поколения.

Частота MACE для стента Калипсо (31,6 %) полностью соответствует диапазону, характерному для долгосрочных наблюдений за стентами семейства Xience и других стентов с лекарственным покрытием в крупных международных исследованиях: DUTCH PEERS — 29,7 %, RESET 10 лет — 32,5–34,4 %, EXAMINATION-EXTEND — 33–38 %. Поздний тромбоз стента зафиксирован на уровне 1 % для Калипсо и 0 % для Xience, что соответствует данным международных регистров для современных DES второго поколения (не более 1 %). Таким образом, российский стент демонстрирует равноценные с Xience показатели композитных конечных точек и профиль безопасности, что подчеркивает долгосрочную эффективность стентов второго поколения независимо от страны-производителя [6–10]. Схожесть результатов Калипсо и Xience может быть в том числе обусловлена использованием ингибиторов mTOR (сиролимус и эверолимус), современными биосовместимыми полимерами, стабильными платформами из кобальт-хрома. Данные ОКТ через 8–10 лет также подтверждают сохраняющуюся эффективность и отсутствие негативного ремоделирования.

Несмотря на то, что пациенты были рандомизированы слепым методом, после длительного наблюдения оказалось, что по сравнению с группой Калипсо в группу Xience Prime попали пациенты с более высоким социально-экономическим статусом. Это может обуславливать больший доступ к медицинской помощи, что, по нашему мнению, могло привести к большему числу проведения аортокоронарного шунтирования. Мы допускаем, что представители малых населенных пунктов в связи с удаленностью от специализированных кардиохирургических центров могли иметь сложности с маршрутизацией для получения данного вида помощи. Этот вывод мы сделали в том числе на основании информации, которую мы получали при сплошном телефонном опросе пациентов, когда они отмечали, что в ряде случаев не имели возможности своевременно получить кардиологическую помощь.

**Проблема приверженности длительному наблюдению и терапии.** Следует отдельно обсудить приверженность пациентов к лекарственной

терапии и длительному контакту с исследовательской группой в наблюдаемых группах через 10 лет. Как показывает мировой опыт, поддержание высокого уровня наблюдения в долгосрочных исследованиях является сложным для традиционных исследований. Систематический обзор, включивший 121 клинический регистр, показал, что средний показатель ответа (responserate) при длительности наблюдения  $\geq 10$  лет снижается до 56 % [11]. Учитывая, что недостаточная приверженность к статинотерапии ассоциирована с 1,25–2,5-кратным увеличением риска смертности, это становится особенно важным [12]. Таким образом, сохранение 69,7 % нашей исходной когорты для финального анализа является высоким показателем и повышает достоверность сделанных выводов.

### Заключение

Отечественный стент с сиролимус-выделяющим покрытием Калипсо демонстрирует сопоставимые с Xience Prime показатели долгосрочной клинической эффективности и безопасности у пациентов с острым коронарным синдромом. Отсутствие статистически значимых различий по частоте основных неблагоприятных кардиальных событий, рестеноза и тромбоза стента через 10 лет наблюдения, а также соответствие этих показателей данным международных исследований и регистров подтверждают целесообразность широкого применения стента Калипсо в клинической практике.

Примечательно, что в группе Калипсо наблюдалась тенденция к меньшей частоте повторных стентирований в зоне исходной имплантации (4,1 % против 7,5 % в группе Xience Prime), хотя эти различия и не достигли статистической значимости. Данные контрольных ОКТ-исследований, выполненных в поздние сроки наблюдения, косвенно подтверждают устойчивый антипролиферативный эффект сиролимус-выделяющего покрытия стента Калипсо, демонстрируя преобладание случаев с отличным состоянием стентированного сегмента.

Полученные данные подтверждают, что отечественный стент Калипсо может быть безопасной и эффективной альтернативой зарубежным аналогам, что имеет важное значение для улучшения доступности эндоваскулярного лечения ОКС в России и снижения финансовой нагрузки на систему здравоохранения при сохранении высокого качества клинических исходов.

## Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, дизайн является открытым наблюдательным исследованием без рандомизации сравнивающего лечения, что может привести к смещению отбора. Во-вторых, хотя показатель ответов (69,7 %) выше мирового среднего, потеря части когорты все же может привести к систематическому смещению. В-третьих, ретроспективный характер сбора данных о приверженности гиполипидемической терапии после 3-летнего периода ограничивает возможность полной оценки влияния липидснижающей терапии на исходы. В-четвертых, не все пациенты прошли ОКТ-оценку в поздние сроки (только 39 из 191), что может ограничить выводы об эндоваскулярной морфологии. Кроме того, локальная специфика маршрутизации больных в России может влиять на репрезентативность результатов для других стран.

## Список литературы / References

- Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., Barbato E., Berry C., Chieffo A., Claeys M.J., Dan G.A., Dweck M.R., Galbraith M., Gilard M., Hinterbuchner L., Jankowska E.A., Jüni P., Kimura T., Kunadian V., Leosdottir M., Lorusso R., Pedretti R.F.E., Rigopoulos A.G., Rubini Gimenez M., Thiele H., Vranckx P., Wassmann S., Wenger N.K., Ibanez B. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023; 44 (38): 3720–3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191
- Черняев М.В., Файбушевич А.Г., Загорулько А.И., Самочатов Д.Н., Куртасов Д.С., Верин В.В., Прохорихин А.А., Бойков А.А., Малаев Д.У., Зобов В.В. Отдаленные результаты применения стента с лекарственным покрытием отечественного производства при остром коронарном синдроме. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019; 23 (Suppl. 1): S52–S61. doi: 10.21688/1681-3472-2019-1S-S52-S60 [Chernyaev M.V., Faibushevich A.G., Zagorul'ko A.I., Samochatov D.N., Kurtasov D.S., Verin V.V., Prokhorikhin A.A., Boikov A.A., Malaev D.U., Zobov V.V. Long-term results of using domestic drug-eluting stent in patients with acute coronary syndrome. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2019; 23 (1 Suppl. 1): S52–S61. (In Russ.)]. doi: 10.21688/1681-3472-2019-1S-S52-S60
- Черняев М.В., Файбушевич А.Г., Музганова Ю.С. Эндоваскулярное лечение больных с острым коронарным синдромом с использованием стентов с лимус-выделяющим покрытием. *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2019; 8(1): 45–52. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-45-52 [Chernyaev M.V., Faibushevich A.G., Muzganova Yu.S. Endovascular treatment of patients with acute coronary syndrome using stents with a limus-releasing coating. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'*. 2019; 8 (1): 45–52. (In Russ.)]. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-45-52
- Черняев М.В., Загорулько А.И., Куртасов Д.С., Файбушевич А.Г., Колединский А.Г. Непосредственные и среднеотдаленные результаты применения стента с лекарственным покрытием Калипсо при остром коронарном синдроме. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2017; 11 (4): 42–47. doi: <https://doi.org/10.25512/DIR.2017.11.4.05> [Chernyaev M.V., Zagorul'ko A.I., Kurtasov D.S., Faibushevich A.G., Koledinskii A.G. Immediate and mid-term results of the use of the drug-coated Calypso stent in acute coronary syndrome. *Zhurnal Diagnosticheskaya i intervensionnaya radiologiya*. 2017; 11(4): 42–47 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25512/DIR.2017.11.4.05>
- Fong S.H., Ford I., Jüni P., Berry B., da Costa R.O.C. Bias and Loss to Follow-Up in Cardiovascular Randomized Trials: A Systematic Review. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9 (14): e015361. doi: 10.1161/JAHA.119.015361
- Brugaletta S., Ortega-Paz L.F., Rhode P., Sabaté M., Cequier A., Escolà-Gil J.C., Peruga J.L., García Del Blanco B., García-Touchard A., Masotti M., Rodríguez-Leor O., González-Salvado V., Dalmau R., Serra A., Soler N., García-Picart J., Morata-Barrado G., Goicolea J., López-Bescós L. 10-Year Follow-Up of Patients With Everolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stents After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021; 77 (9): 1165–1178. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.059
- Starnecker F., Yamaji K., Vranckx P., Ten Berg J.M., Tonino P.A.L., Wildgruber M., Witzensbichler B., Zeller T., Höke H., Rothenburger C., Bett V., Nef H.M., Ott I., Silber S., Härle T., Schäufele D., Laun M., Schneider S., Seubert P., Richardt G. Ten-year clinical outcomes after drug-eluting stents implantation according to clinical presentation – Insights from the DECADE cooperation. *Eur. J. Clin. Invest.* 2025; 55 (1): e14323. doi: 10.1111/eci.14323
- Tanabe Y., Kuramitsu S., Shinozaki N., Tsujita K., Horiuchi R., Yui K., Suesada H., Beppu T., Yamaguchi T., Nakamura K., Muto S., Yamamoto E., Terada K., Kimura T., Tanaka Y., Matsukawa T., Mizoguchi T., Tsuji S., Yajima J., Isomura T., Kodama A., Nishio Y., Okuyama K., Tanaka H., Asahara H., Takahashi M., Kimura K. Long-term (beyond 5 years) clinical impact of Xience everolimus-eluting stent implantation. *Health Sci. Rep.* 2021; 4 (3): e365. doi: 10.1002/hsr2.365
- Kimura T., Morimoto T., Natsuaki Y., Shiomi H., Toriumi Y., Nishikawa H., Tsukahara R., Nishimura K., Nakamura S., Yamamoto K., Makino N., Ito Y., Tsuji A., Nakazato Y., Tanaka N., Takatsu Y., Tsuchikane E., Chieffo A. Ten-year clinical outcomes from a randomized trial comparing new-generation everolimus-eluting stent versus first-generation sirolimus-eluting stent: Results from the RESET extended study. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2023; 112(5): 835–844. doi: 10.1002/ccd.30791
- van der Heijden L.C., Stoel M.G., Danse P.W., Quint W.J., de Vries A.G., Sjaauw K.D., Hirsch A., van der Ploeg T.,

- Jewbali L.S., Meuwissen M., Henriques J.P.S. Ten-Year Follow-Up After Contemporary Percutaneous Coronary Intervention: The DUTCH PEERS Trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2020; 13 (15): 1756–1765. doi: 10.1016/j.jcin.2020.04.051
11. Ruseckaite R., Mudunna C., Caruso M., Ahern S. Response rates in clinical quality registries and databases that collect patient reported outcome measures: a scoping review. *Health Qual. Life Outcomes.* 2023; 21 (1): 71. doi: 10.1186/s12955-023-02155-5
12. Rodriguez F., Maron D.J., Knowles J.W., Virani S.S., Lin S., Heidenreich P.A. Association of Statin Adherence With Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2019;4(2):123–130. doi:10.1001/jamacardio.2018.4772

#### Сведения об авторах:

**Михаил Викторович Черняев**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института Российского университета дружбы народов, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Москва, Россия, SPIN РИНЦ: 1509-3248, ORCID: 0000-0003-4925-7475

**Алексей Иванович Загоруйко**, канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения №2, Онкологический центр №1, городская клиническая больница им. С.С. Юдина, Москва, Россия, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, врач-сердечно-сосудистый хирург, ассистент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия, SPIN РИНЦ: 5092-7397, ORCID: 0009-0000-9735-8073

**Анастасия Алексеевна Логунова**, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, ORCID: 0009-0003-5423-8751

**Виктория Александровна Митяшина**, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, ORCID: 0009-0003-4997-6012

#### Information about the authors:

**Mikhail V. Chernyaev**, candidate of medical sciences, associate professor of the department of hospital surgery with a course in pediatric surgery at the medical institute of the RUDN University, endovascular surgery, Moscow, Russia, SPIN РИНЦ: 1509-3248, ORCID: 0000-0003-4925-7475

**Alexei I. Zagorulko**, candidate of medical sciences, head of the department of X-ray surgical methods of diagnostics and treatment No. 2, Oncology center No. 1, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russia, physician in X-ray endovascular diagnostics and treatment, cardiovascular surgeon, assistant of the department of cardiology, X-ray endovascular and hybrid methods of diagnostics and treatment, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, SPIN РИНЦ: 5092-7397, ORCID: 0009-0000-9735-8073

**Anastasiya A. Logunova**, RUDN University, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0003-5423-8751

**Viktoria A. Mityashina**, RUDN University, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0003-4997-6012

Статья поступила 18.11.2025

После доработки 26.11.2025

Принята к печати 30.11.2025

Received 18.11.2025

Revision received 26.11.2025

Accepted 30.11.2025



## Ассоциации адипокинов и гиперХС ЛПНП у молодых людей с абдоминальным ожирением

А.Д. Афанасьева, Л.В. Щербакова, Я.В. Полонская, Е.В. Каштанова,  
В.С. Шрамко, Д.В. Денисова, Ю.И. Рагино

*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»  
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

### Аннотация

Цель исследования – изучить особенности взаимосвязей между уровнями адипокинов и повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у лиц 25–44 лет, с абдоминальным ожирением (АО) и без него. **Материал и методы.** В исследование включены лица 25–44 лет, распределенные на группы в зависимости от наличия/отсутствия АО и уровня ХС ЛПНП. Оценивали антропометрические показатели, липидный профиль (ХС ЛПНП, холестерин липопротеинов высокой плотности, триглицериды, общий холестерин), маркеры углеводного обмена, а также концентрации некоторых адипокинов. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета программ SPSS 13.0. **Результаты.** Во всех группах лиц с ХС ЛПНП  $\geq 3,0$  ммоль/л наблюдались атерогенные изменения липидного спектра, повышение артериального давления и уровня глюкозы, однако выраженность сопутствующих метаболических нарушений зависела от наличия АО. Уровни ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАИ-1) (отношение шансов (ОШ) 1,010, 95 %, доверительный интервал (ДИ) 1,000–1,019,  $p = 0,047$ ) и С-пептида (ОШ 1,262, 95 % ДИ 1,053–1,512,  $p = 0,012$ ) демонстрировали статистически значимые ассоциации с повышенным ХС ЛПНП независимо от окружности талии (ОТ). Однако при включении в модель обеих молекул (не маркеров) ассоциации получены только для С-пептида (ОШ 1,416, 95 %, ДИ 1,079–1,858,  $p = 0,012$ ) и возраста (ОШ 1,038, 95 %, ДИ 1,011–1,065,  $p = 0,006$ ). **Заключение.** У лиц молодого возраста с ХС ЛПНП  $\geq 3,0$  ммоль/л чаще отмечаются признаки метаболической дисфункции и патологической активности висцеральной жировой ткани в виде повышения ряда адипоцитокинов. У молодых лиц шанс наличия гиперХС ЛПНП ассоциирован с увеличением возраста, повышением уровней С-пептида и РАИ-1 независимо от пола и наличия АО.

**Ключевые слова:** молодой возраст, гиперХС ЛПНП, абдоминальное ожирение, С-пептид, ингибитор активатора плазминогена 1 типа.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Афанасьева А.Д., e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru

**Для цитирования:** Афанасьева А.Д., Щербакова Л.В., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Шрамко В.С., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Ассоциации адипокинов и гиперХС ЛПНП у молодых людей с абдоминальным ожирением. *Атеросклероз*, 2025; 21 (4): 401–411. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-401-411

## Associations of adipokines and hyperLDL-C in young adults with abdominal obesity

A.D. Afanaseva, L.V. Shcherbakova, Ya.V. Polonskaya, E.V. Kashtanova, V.S. Shramko,  
D.V. Denisova, Yu.I. Ragino



Research Institute of Internal and Preventive Medicine –  
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

## Abstract

The aim of the study was to examine the relationships between adipokine levels and elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in individuals aged 25–44 years, with and without abdominal obesity (AO). **Material and methods.** The study included individuals aged 25–44 years, divided into groups based on the presence/absence of AO and LDL-C levels. Anthropometric parameters, lipid profile (LDL-C, HDL-C, TG, total cholesterol), carbohydrate metabolism markers, and concentrations of certain adipokines were assessed. Statistical data processing was performed using the SPSS 13.0 software package. **Results.** In all groups of individuals with LDL-C  $\geq 3.0$  mmol/L, atherogenic changes in the lipid profile, increased blood pressure and glucose levels were observed; however, the severity of concomitant metabolic disorders depended on the presence of AO. Levels of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) (OR 1.010, 95 %, CI 1.000–1.019,  $p = 0.047$ ) and C-peptide (OR 1.262, 95 %, CI 1.053–1.512,  $p = 0.012$ ) demonstrated statistically significant associations with elevated LDL-C, regardless of WC. However, when including both molecules in the model, associations were obtained only for C-peptide (OR 1.416, 95 %, CI 1.079–1.858,  $p = 0.012$ ) and age (OR 1.038, 95 %, CI 1.011–1.065,  $p = 0.006$ ). **Conclusions.** Young individuals with LDL-C  $\geq 3.0$  mmol/L are more likely to exhibit signs of metabolic dysfunction and abnormal visceral adipose tissue activity, manifested by elevated adipocytokines. In young individuals, the risk of having hyperLDL-C is associated with increasing age and elevated C-peptide and PAI-1 levels, regardless of gender or the presence of AO.

**Keywords:** young age, hyperLDL-C, abdominal obesity, C-peptide, plasminogen activator inhibitor type 1.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence.** Afanaseva A.D., e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru

**Citation.** Afanaseva A.D., Shcherbakova L.V., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Shramko V.S., Denisova D.V., Ragino Yu.I. Associations of adipokines and hyperLDL-C in young adults with abdominal obesity. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (4); 401–411. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-401-411

## Введение

Жировая ткань рассматривается сегодня не только как депо энергии, но и как активный эндокринный орган, продуцирующий широкий спектр биологически активных веществ – адипокинов и цитокинов, играющих ключевую роль в формировании метаболических нарушений [1,2]. Российские исследования также подтверждают значимость адипокинов как маркеров воспаления и метаболической дисфункции при ожирении, а также их связь с неблагоприятными метаболическими фенотипами [3].

Следует отметить, что большинство существующих исследований, посвященных изучению роли адипокинов в развитии атеросклероз-ассоциированных заболеваний, выполнено у пациентов старше 45 лет – возрастной группы, в которой метаболические процессы существенно модифицируются снижением уровня половых гормонов. Возрастное гормональное ремоделирование является самостоятельным фактором роста кардиометаболического риска,

что было продемонстрировано в ряде исследований [4, 5].

В связи с этим представляется особенно актуальным исследование взаимосвязей адипокинов и факторов кардиометаболического риска, включая уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), у более молодой популяции, где влияние возрастного гормонального дисбаланса минимально. Изучение подобных ассоциаций важно, поскольку абдоминальное ожирение (АО) у молодых пациентов уже сопровождается инсулинорезистентностью, субклиническим воспалением и нарушениями липидного обмена, в том числе повышением уровня ХС ЛПНП, который выступает ведущим фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза и формирования связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [2, 6].

Настоящее исследование направлено на анализ возможных связей различных адипокинов с повышенным уровнем ХС ЛПНП у лиц 25–44 лет с АО и без него.



## Материал и методы

На базе НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН с 2013 по 2017 г. проведено популяционное обследование населения г. Новосибирска в возрасте 25–44 лет. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг распространенных терапевтических заболеваний, их факторов риска и осложнений в Сибири для совершенствования подходов к их профилактике и рискометрии», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0002).

Через скрининг-центр прошли 1512 человек. После исключения из исследования беременных женщин и женщин, находящихся в декретном отпуске, в исследование вошли 1415 человек, из них 670 мужчин (47,3 %) и 745 женщин (52,7 %). Для анализа наличия гиперхолестеринемии липопротеинов низкой плотности (гиперХС ЛПНП) была сформирована подвыборка в размере 1391 человека, 469 мужчин (45,4 %) и 564 женщины (54,6 %), имеющих исчерпывающую информацию об уровне ХС ЛПНП, возраст обследованных составил 37,2 [31,4; 41,8] года. 24 человека были исключены в связи с невозможностью корректного расчета ХС ЛПНП по формуле Фридевальда при уровне триглицеридов (ТГ) > 4,5 ммоль/л.

Всем пациентам проводилась антропометрия: рост, вес, окружность талии, измерение артериального давления (АД). Рост респондентов измеряли с помощью вертикального ростометра в положении стоя без обуви с точностью до 0,5 см. Для измерения массы тела использовали выверенные электронные медицинские весы, вес регистрировали с точностью до 100 г. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ .

Избыточную массу тела регистрировали при  $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ , ожирение при  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ .

Окружность талии (ОТ) определяли с помощью сантиметровой ленты, которую накладывали горизонтально четко между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости.

Абдоминальное ожирение (АО) регистрировали при окружности талии у мужчин  $\geq 94 \text{ см}$ , у женщин  $\geq 80 \text{ см}$ .

Измерение АД проводилось трижды с интервалом 2 мин на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I (Япония) с регистрацией среднего значения трех измерений.

У всех обследуемых однократно утром натощак (через 12 ч после приема пищи) забиралась кровь из локтевой вены. Показатели липидного профиля, такие как ТГ, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и общий холестерин (ОХС), уровень глюкозы сыворотки крови, измеряли энзиматическими методами, используя стандартные реактивы Termofisher (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия).

Для пересчета глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови использовали формулу:  $\text{глюкоза плазмы (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$ .

Для расчета уровня ХС ЛПНП использовали формулу Фридевальда:  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} / 2,2) - \text{ХС ЛПВП}$ . Повышенным уровнем в крови ХС ЛПНП по эпидемиологическим критериям считали повышение  $\text{ХС ЛПНП} \geq 3,0 \text{ ммоль/л}$  [7].

Для расчета уровня холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС неЛПВП) использовали формулу:  $\text{ХС неЛПВП (ммоль/л)} = \text{ОХС (ммоль/л)} - \text{ХС ЛПВП (ммоль/л)}$ .

С помощью мультиплексного анализа на проточном цитометре Luminex 20 MAGPIX определяли уровни в крови биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов:

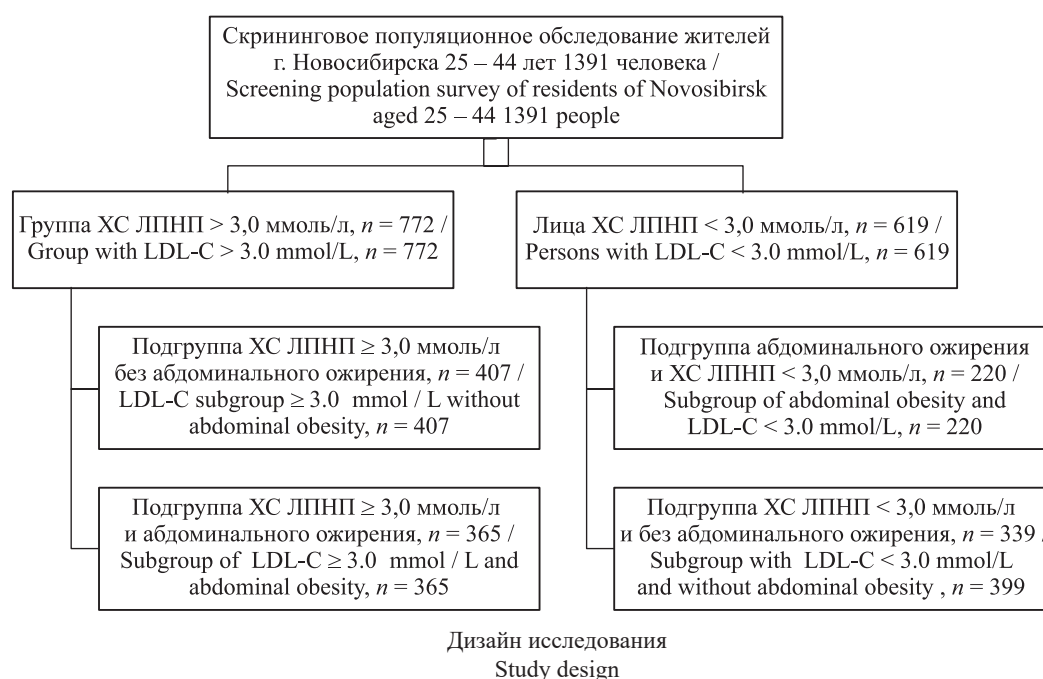
а) с использованием набора Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1 (EMDMillipore Corporation, Германия): адипонектин, адипсин, липокалин-2, резистин, ингибитор активатора плазминогена-1 (РАИ-1),

б) с использованием набора Human Metabolic Hormone V3» (EMDMillipore Corporation, Германия): амилин, С-пептид, грелин, глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (GIP), глюкагон-подобный пептид-1 (GLP-1), глюкагон, инсулин, панкреатический полипептид (PP), пептид YY (PYY), интерлейкин-6 (IL-6), лептин, моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), секретин.

Дизайн исследования представлен на рисунке.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). Нормальное распределение проверялось с использованием критерия Колмогорова — Смирнова.

В связи с отличным от нормального распределением большинства изучаемых показателей данные представлены в случае непрерывных пе-



ременных в виде Ме [25;75], где Ме — медиана, 25 и 75 1-й и 3-й квартили, для категориальных переменных — в виде абсолютных и относительных значений —  $n$  (%).

Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна - Уитни. Для сравнения долей использовался критерий хи-квадрат Пирсона.

Ассоциации оценивались с помощью множественного логистического регрессионного анализа, выполненного при следующих условиях: зависимая переменная является дихотомической: наличие/отсутствие коморбидной патологии; независимость наблюдений; отсутствие мультиколлинеарности, т.е. ситуаций, когда независимые переменные сильно коррелируют друг с другом ( $r > 0,7$ ); линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов (логарифмические коэффициенты); независимость остатков. Результаты множественного логистического регрессионного анализа представлены как отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) для ОШ.

Критический уровень значимости нулевой гипотезы ( $p$ ) был принят равным 0,05.

## Результаты

В табл. 1 представлены сравнительные характеристики двух групп: с уровнем ХС ЛПНП  $\geq 3,0$  ммоль/л ( $n = 772$ ) и с уровнем ХС ЛПНП

$< 3,0$  ммоль/л ( $n = 619$ ). Лица с высоким уровнем ХС ЛПНП были в 1,1 раза ( $p < 0,001$ ) старше, чем лица с нормальным уровнем ХС ЛПНП. Также в группе с гиперХС ЛПНП наблюдался более высокий, чем в группе с нормальным уровнем ХС ЛПНП, процент мужчин ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о значимом половом различии. ИМТ и ОТ был выше у лиц с высоким ХС ЛПНП ( $p < 0,001$ ), значимо выше были как систолическое ( $p < 0,001$ ), так и диастолическое ( $p < 0,001$ ) АД, по сравнению с лицами с нормальным уровнем ХС ЛПНП.

В табл. 2 представлены данные анализа двух групп: лиц с ХС ЛПНП  $\geq 3,0$  ммоль/л и отсутствием АО и лиц с ХС ЛПНП  $\geq 3,0$  ммоль/л и наличием АО. Анализ показал, что лица с АО и гиперХС ЛПНП имели более высокие показатели систолического и диастолического АД ( $p = 0,0001$ ), а также частоты сердечных сокращений (ЧСС) ( $p = 0,001$ ) по сравнению с лицами с гиперХС ЛПНП и отсутствием АО.

В липидном профиле у лиц с АО регистрировались более высокие уровни ОХС ( $p = 0,029$ ), ТГ ( $p = 0,0001$ ), ХС нелПВП ( $p = 0,0001$ ) а также более низкие уровни ХС ЛПВП ( $p = 0,0001$ ) по сравнению с лицами с гиперХС ЛПНП и отсутствием АО. В то же время различия по уровню ХС ЛПНП между группами не достигли статистической значимости ( $p = 0,166$ ). Уровень глюкозы в крови также был выше у лиц с АО по сравнению с лицами без АО ( $p = 0,0001$ ).

У лиц с гиперХС ЛПНП регистрировалась более высокая концентрация в крови адипсина ( $p = 0,010$ ), липокалина-2 ( $p = 0,0001$ ), резистина ( $p = 0,0001$ ), амилина ( $p = 0,008$ ), интерлейкина-6 ( $p = 0,012$ ), PAI-1 ( $p = 0,002$ ), а также С-пептида ( $p = 0,0001$ ) и лептина ( $p = 0,001$ ) по сравнению с лицами с нормальным уровнем ХС ЛПНП (табл. 3).

При анализе группы лиц с уровнем ХС ЛПНП  $\geq 3,0$  ммоль/л и с наличием АО по сравнению с группой без АО выявлены значимые различия по ряду биомаркеров. У лиц с АО отмечается значительно более низкий уровень адипонектина

( $p = 0,009$ ), а также более высокие уровни амилина ( $p = 0,0001$ ), интерлейкина-6 ( $p = 0,0001$ ), PAI-1 ( $p = 0,010$ ), С-пептида ( $p = 0,0001$ ), инсулина ( $p = 0,0001$ ), лептина ( $p = 0,0001$ ), GLP1 ( $p = 0,0001$ ), TNF $\alpha$  ( $p = 0,002$ ) по сравнению с лицами без АО (табл. 4).

Следующим этапом было проведение логистического регрессионного анализа шанса наличия гиперХС ЛПНП и уровня изучаемых адипокинов. Для включения в модели были взяты молекулы, продемонстрировавшие значимость различий на предыдущих этапах исследования. Показано, что среди изученных адипокинов и

Характеристика групп с ХС ЛПНП  $\geq 3,0$  ммоль/л и с ХС ЛПНП  $< 3,0$  ммоль/л  
Characteristics of groups with LDL-C  $\geq 3.0$  mmol/L and LDL-C  $< 3.0$  mmol/L

Таблица 1

Table 1

| Показатель / Indicators                                           |                 | Группа ХС ЛПНП<br>$\geq 3,0$ ммоль/л<br>/ LDL-C group<br>$\geq 3.0$ mmol/L, $n = 772$ | Группа ХС ЛПНП<br>$< 3,0$ ммоль/л<br>/ LDL-C group<br>$< 3.0$ mmol/L, $n = 619$ | $p$               |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Возраст, лет / Age, years<br>Me [25 %;75 %]                       |                 | 38,3 [32,6; 42,4]                                                                     | 35,9 [31,3; 41,1]                                                               | <b>&lt; 0,001</b> |
| Пол / sex, $n$ %                                                  | мужчины / men   | 396 (54,8)                                                                            | 257 (41,5)                                                                      | <b>&lt; 0,001</b> |
|                                                                   | женщины / women | 376 (45,2 %)                                                                          | 363 (58,5)                                                                      |                   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup><br>Me [25 %;75 %] |                 | 25,9 [22,7; 29,5]                                                                     | 24,0 [21,2; 27,8]                                                               | <b>&lt; 0,001</b> |
| ОТ, см / WC, cm<br>Me [25 %;75 %]                                 |                 | 87,0 [78,1; 97,0]                                                                     | 82,0 [73,0; 92,0]                                                               | <b>&lt; 0,001</b> |
| АО / abdominal obesity, $n$ %                                     |                 | 364 (47,3)                                                                            | 220 (35,5)                                                                      | <b>&lt; 0,001</b> |
| САД, мм рт.ст. / Systolic BP, mmHg<br>Me [25 %;75 %]              |                 | 121,0 [111,5; 131,0]                                                                  | 117,5 [108,0; 126,0]                                                            | <b>&lt; 0,001</b> |
| ДАД, мм рт.ст. / Diastolic BP, mmHg<br>Me [25 %;75 %]             |                 | 80,0 [73,0; 88,0]                                                                     | 76,5 [70,0; 83,5]                                                               | <b>&lt; 0,001</b> |
| ЧСС, уд/мин / Heart rate, beats/min<br>Me [25 %;75 %]             |                 | 74,0 [67,0; 80,3]                                                                     | 72,0 [66,0; 79,0]                                                               | 0,101             |
| ОХС, ммоль/л / ТСН, mmol/l<br>Me [25 %;75 %]                      |                 | 5,5 [5,1; 6,0]                                                                        | 4,2 [3,9; 4,6]                                                                  | <b>&lt; 0,001</b> |
| ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L<br>Me [25 %;75 %]                |                 | 3,6 [3,3; 4,1]                                                                        | 2,3 [2,1; 2,7]                                                                  | <b>&lt; 0,001</b> |
| ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L<br>Me [25 %;75 %]                |                 | 1,3 [1,1; 1,5]                                                                        | 1,2 [1,1; 1,6]                                                                  | <b>&lt; 0,001</b> |
| ХС неЛПВП, ммоль/л / Non-HDL-C, mmol/L<br>Me [25 %;75 %]          |                 | 4,2 [3,8; 4,8]                                                                        | 2,8 [2,5; 3,2]                                                                  | <b>&lt; 0,001</b> |
| ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l<br>Me [25 %;75 %]                        |                 | 1,1 [0,8; 1,6]                                                                        | 0,8 [0,6; 1,1]                                                                  | <b>&lt; 0,001</b> |
| Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L<br>Me [25 %;75 %]              |                 | 5,7 [5,4; 6,1]                                                                        | 5,6 [5,2; 5,9]                                                                  | <b>&lt; 0,001</b> |

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС неЛПВП – холестерин не липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; Me – медиана; 25 % и 75 % – 1-й и 3-й квартили.

Note: SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, TC – cholesterol, LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C – non-high-density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides, HR – heart rate, BMI – body mass index, WC – waist circumference, Me – median, 25% and 75% – 1st and 3rd quartiles.

Таблица 2

## Характеристика лиц с гиперХС ЛПНП в зависимости от наличия АО

Table 2

## Characteristics of individuals with hyper-LDL-cholesterol, depending on the presence of AO

| Показатель / Indicators                         | ХС-ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л /<br>АО (-), / HDL-C group<br>$\geq 3.0$ / АО (-) mmol/L,<br>$n = 407$ |              | ХС-ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л /<br>АО (+) / HDL-C group<br>$\geq 3.0$ / АО (+) mmol/L,<br>$n = 365$ |              | <i>p</i> |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------|
|                                                 | Me                                                                                               | [25;75]      | Me                                                                                              | [25;75]      |          |
| Возраст, лет / Age, years                       | 37,0                                                                                             | 31,3; 41,8   | 39,6                                                                                            | 34,4; 43,1   | < 0,001  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup> | 23,2                                                                                             | 21,3; 25,1   | 29,7                                                                                            | 27,1; 32,7   | < 0,001  |
| ОТ, см / WC, cm                                 | 79,0                                                                                             | 72,4; 86,8   | 98,0                                                                                            | 90,0; 104,4  | < 0,001  |
| САД, мм рт. ст. / Systolic BP, mm Hg            | 118,0                                                                                            | 108,5; 128,0 | 124,5                                                                                           | 114,5; 135,1 | < 0,001  |
| ДАД, мм рт. ст. / Diastolic BP, mm Hg           | 77,0                                                                                             | 70,5; 84,3   | 83,0                                                                                            | 76,5; 91,5   | < 0,001  |
| ЧСС, уд/мин / Heart rate, beats/min             | 72,5                                                                                             | 65,0; 79,0   | 74,0                                                                                            | 68,0; 82,0   | 0,001    |
| ОХС, ммоль/л / TCH, mmol/l                      | 5,4                                                                                              | 5,1; 6,0     | 5,6                                                                                             | 5,1; 6,1     | 0,029    |
| ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L                | 3,6                                                                                              | 3,3; 4,0     | 3,7                                                                                             | 3,3; 4,1     | 0,166    |
| ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L                | 1,3                                                                                              | 1,2; 1,6     | 1,2                                                                                             | 1,0; 1,4     | < 0,001  |
| ХС неЛПВП, ммоль/л / Non-HDL-C, mmol/L          | 4,0                                                                                              | 3,7; 4,6     | 4,4                                                                                             | 3,9; 4,9     | < 0,001  |
| ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l                        | 0,9                                                                                              | 0,7; 1,3     | 1,3                                                                                             | 0,9; 1,9     | < 0,001  |
| Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L              | 5,6                                                                                              | 5,3; 6,0     | 5,9                                                                                             | 5,5; 6,1     | < 0,001  |

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС неЛПВП – холестерин не липопротеиновых высокой плотности; ТГ – триглицериды; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; Me – медиана; 25 % и 75 % – 1-й и 3-й квартили.

Note: SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, TC – cholesterol, LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C – non-high-density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides, HR – heart rate, BMI – body mass index, WC – waist circumference, Me – median, 25% and 75% – 1st and 3rd quartiles.

цитокинов только повышение уровней PAI-1 и С-пептида оказались ассоциированы с шансом наличия гиперХС ЛПНП (табл. 5).

При анализе модели, включающей возраст, пол, ОТ, уровень САД, PAI-1 и С-пептида получено, что возраст и уровень С-пептида являются значимыми предикторами наличия гиперХС ЛПНП. Каждый дополнительный год возраста увеличивает шансы гиперХС ЛПНП на 3,8 %. Повышение уровня С-пептида на 1 нг/мл ассоциировано с увеличением шанса гиперХС ЛПНП более чем в 1,4 раза (табл. 6).

## Обсуждение

В нашем исследовании повышение уровня ХС ЛПНП ( $\geq 3,0$  ммоль/л) ассоциировалось с более старшим возрастом, мужским полом, большим ИМТ и ОТ, а также с более высоким систолическим и диастолическим АД, уровнем глюкозы и неблагоприятным липидным профилем (повышенным уровнем ОХС, ТГ, ХС неЛПВП,

сниженным ХС ЛПВП). Наши результаты согласуются с общей эпидемиологической картиной, где концентрация «плохого» холестерина ассоциирована с возрастом и полом, а при развитии метаболического синдрома часто выявляются комбинированные нарушения липидного профиля и показателей ожирения/АО. Например, в эпидемиологическом исследовании, проведенном в Малайзии, показано выраженное влияние возраста и пола на распределение ХС ЛПНП [8]. При этом влияние ожирения на общие уровни ХС ЛПНП может быть менее выраженным по сравнению с влиянием на ТГ и ХС-ЛВП, но сопровождается изменением характеристик липопротеинов (включая образование более атерогенных мелких плотных частиц) [9].

Особенно примечательно, что в подгруппе лиц с ХС ЛПНП  $\geq 3,0$  ммоль/л наличие АО сопровождалось более выраженными изменениями – более высокими САД/ДАД, ЧСС, ОХС, ТГ и уровнем глюкозы; при этом абсолютные уровни ХС ЛПНП между подгруппами

Таблица 3

Уровни исследованных адипокинов человека у лиц с ХС ЛПНП  $\geq 3,0$  ммоль/л и ХС ЛПНП  $< 3,0$  ммоль/л (Me [25 %;75 %])

Table 3

Levels of human adipokines in individuals with LDL-C  $\geq 3.0$  mmol/L and LDL-C  $< 3.0$  mmol/L (Me [25 %;75 %])

| Адипокины / Adipokines                                 | Группа ХС ЛПНП<br>$\geq 3,0$ ммоль/л, /<br>LDL-C group $\geq 3.0$ mmol/L,<br>$n = 772$ | Группа ХС ЛПНП<br>$< 3,0$ ммоль/л, /<br>LDL-C group $< 3.0$ mmol/L,<br>$n = 619$ | $p$       |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Адипонектин, мкг/мл /<br>Adiponectin, $\mu\text{g/ml}$ | 37,7 [25,7; 116,0]                                                                     | 37,0 [26,5; 117,3]                                                               | 0,701     |
| Адипсин, мкг/мл / Adipsin, $\mu\text{g/ml}$            | 12,0 [8,4; 14,2]                                                                       | 11,0 [6,4; 13,9]                                                                 | 0,010     |
| Липокалин-2, нг/мл /<br>Lipoclin-2, ng/ml              | 432,8 [228,4; 1172,5]                                                                  | 346,9 [173,8; 1064,5]                                                            | $< 0,001$ |
| Резистин, нг/мл / Resistin, ng/ml                      | 267,4 [31,1; 610,5]                                                                    | 102,3 [21,2; 590,7]                                                              | $< 0,001$ |
| Амилин, пг/мл / Amylin, pg/ml                          | 6,4 [5,2; 14,3]                                                                        | 6,0 [1,0; 14,0]                                                                  | 0,008     |
| IL-6, пг/мл / IL-6, pg/ml                              | 1,3 [0,7; 3,5]                                                                         | 1,1 [0,6; 1,9]                                                                   | 0,012     |
| PAI-1, нг/мл / PAI-1, ng/ml                            | 22,8 [14,2; 33,6]                                                                      | 19,7 [11,9; 29,4]                                                                | 0,002     |
| С-пептид, нг/мл / C-peptide, ng/ml                     | 0,8 [0,4; 1,3]                                                                         | 0,7 [0,2; 1,1]                                                                   | $< 0,001$ |
| Инсулин, пмоль/л / Insulin, pmol/L                     | 463,9 [339,1; 678,6]                                                                   | 473,7 [291,0; 678,6]                                                             | 0,605     |
| Лептин, нг/мл / Leptin, ng/ml                          | 4,9 [1,7; 8,6]                                                                         | 3,8 [1,5; 7,4]                                                                   | 0,001     |
| MCP-1, пг/мл / MCP-1, pg/ml                            | 234,0 [155,6; 318,6]                                                                   | 238,9 [168,5; 319,9]                                                             | 0,229     |
| Грелин, пг/мл / Ghrelin, pg/ml                         | 36,4 [22,7; 89,5]                                                                      | 30,8 [17,3; 87,0]                                                                | 0,103     |
| TNF $\alpha$ , пг/мл / TNF $\alpha$ , pg/ml            | 4,9 [3,0; 7,4]                                                                         | 4,4 [2,9; 7,0]                                                                   | 0,066     |
| GIP, пг/мл / GIP, pg/ml                                | 26,1 [16,5; 51,2]                                                                      | 27,3 [16,1; 51,7]                                                                | 0,882     |
| Глюкагон, пг/мл / Glucagon, pg/ml                      | 11,5 [8,0; 21,1]                                                                       | 11,2 [5,5; 21,7]                                                                 | 0,587     |
| PP, пг/мл / PP, pg/ml                                  | 40,1 [23,3; 79,2]                                                                      | 39,4 [21,5; 75,9]                                                                | 0,332     |
| GLP1, пг/мл / GLP1, pg/ml                              | 297,5 [175,0; 513,3]                                                                   | 269,3 [169,3; 460,2]                                                             | 0,187     |
| PYY, пг/мл / PYY, pg/ml                                | 54,1 [36,1; 74,2]                                                                      | 59,1 [39,6; 82,4]                                                                | 0,210     |
| Секретин, пг/мл / Secretin, pg/ml                      | 21,1 [15,6; 45,6]                                                                      | 23,8 [15,5; 78,9]                                                                | 0,313     |

Примечание. PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа; IL-6 – интерлейкин 6; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа; GIP – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид; PP – панкреатический полипептид; GLP1 – глюкагоноподобный пептид-1; PYY – пептид тирозин-тирозин; Me – медиана; 25 % и 75 % – 1-й и 3-й квартили.

Note: PAI-1 – plasminogen activator inhibitor type 1, IL-6 – interleukin 6, MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, TNF $\alpha$  – tumor necrosis factor-alpha, GIP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide, PP – pancreatic polypeptide, GLP1 – glucagon-like peptide-1, PYY – tyrosine-tyrosine peptide, Me – median, 25% and 75% – 1st and 3rd quartiles.

с/без АО статистически не различались. Такая картина указывает на то, что при сочетании гиперхолестеринемии и АО страдают прежде всего инсулинорезистентность, гипертензивные механизмы и атерогенность липидного профиля в целом, тогда как средние значения ХС ЛПНП могут оставаться схожими, что также отмечается в ряде работ, где ожирение чаще влияет на ТГ и ХС ЛПВП и состав липопротеинов, нежели на абсолютный уровень ХС ЛПНП [10, 11].

Отсутствие статистически значимого различия уровней ХС ЛПНП между подгруппами с/без АО при общем повышенном ХС ЛПНП может отражать несколько механизмов: АО воздействует главным образом на ТГ, ХС ЛПВП

и на качественные характеристики ХС ЛПНП (переход к мелким плотным ХС ЛПНП), а не всегда на абсолютный уровень ХС ЛПНП, межличностные различия в питании, генетике или приеме препаратов (например, статинов) могут снижать связь [12]. Учитывая, что в наше исследование включались лица 25–44 лет, которые не получали липидснижающую терапию, можно предположить, что у лиц молодого возраста первый из описанных механизмов видится более логичным.

Одной из ключевых находок нашего исследования стало повышение ряда адипокинов у лиц с гиперХС-ЛНП: повышенные уровни PAI-1 и С-пептида оказались ассоциированы с шансом



Таблица 4

Уровни исследованных адипокинов человека у лиц с ХС ЛПНП  $\geq 3,0$  ммоль/л на фоне АО и без него  
(Me [25 %;75 %])

Table 4

Levels of human adipokines in individuals with LDL-C  $\geq 3.0$  mmol/L with and without AO (Me [25 %;75 %])

| Адипокины / Adipokines                              | Группа ХС ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л |                       | p            |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------------|
|                                                     | Без АО (n = 442)                  | С АО (n = 352)        |              |
| Адипонектин, мкг/мл / Adiponectin, $\mu\text{g/ml}$ | 41,4 [28,2; 138,7]                | 35,7 [24,7; 107,2]    | <b>0,009</b> |
| Адипсин, мкг/мл / Adipsin, $\mu\text{g/ml}$         | 12,0 [8,5; 14,2]                  | 12,1 [8,1; 14,2]      | 0,958        |
| Липокалин-2, нг/мл / Lipoclin-2, ng/ml              | 409,9 [224,5; 1164,8]             | 478,0 [244,7; 1197,5] | 0,531        |
| Резистин, нг/мл / Resistin, ng/ml                   | 199,9 [25,4; 613,2]               | 415,1 [50,8; 610,5]   | 0,145        |
| Амилин, пг/мл / Amylin, pg/ml                       | 5,9 [1,7; 11,9]                   | 8,7 [5,4; 14,7]       | < 0,001      |
| IL-6, пг/мл / IL-6, pg/ml                           | 1,0 [0,6; 1,8]                    | 1,7 [0,9; 5,5]        | < 0,001      |
| РАI-1, нг/мл / PAI-1, ng/ml                         | 21,6 [12,6; 32,1]                 | 24,8 [16,1; 34,5]     | <b>0,010</b> |
| С-пептид, нг/мл / C-peptide, ng/ml                  | 0,7 [0,3; 1,1]                    | 1,0 [0,5; 1,7]        | < 0,001      |
| Инсулин, пмоль/л / Insulin, pmol/L                  | 406,9 [272,9; 584,5]              | 527,9 [383,1; 742,1]  | < 0,001      |
| Лептин, нг/мл / Leptin, ng/ml                       | 2,6 [1,1; 5,7]                    | 7,1 [4,2; 15,8]       | < 0,001      |
| МСР-1, пг/мл / MCP-1, pg/ml                         | 228,1 [162,5; 315,2]              | 235,7 [149,0; 320,2]  | 0,659        |
| Грелин, пг/мл / Ghrelin, pg/ml                      | 36,4 [18,8; 94,8]                 | 35,2 [22,9; 83,3]     | 0,857        |
| TNF $\alpha$ , пг/мл / TNF $\alpha$ , pg/ml         | 4,5 [2,9; 7,1]                    | 5,3 [3,2; 8,0]        | <b>0,002</b> |
| GIP, пг/мл / GIP, pg/ml                             | 26,0 [15,9; 48,2]                 | 26,4 [17,4; 54,2]     | 0,199        |
| Глюкагон, пг/мл / Glucagon, pg/ml                   | 11,2 [6,8; 19,6]                  | 12,0 [8,3; 25,0]      | 0,164        |
| PP, пг/мл / PP, pg/ml                               | 40,1 [23,6; 78,2]                 | 39,9 [23,1; 80,3]     | 0,778        |
| GLP1, пг/мл / GLP1, pg/ml                           | 242,5 [160,2; 458,4]              | 363,2 [203,4; 561,3]  | < 0,001      |
| PYY, пг/мл / PYY, pg/ml                             | 57,0 [36,3; 72,3]                 | 51,2 [36,1; 81,4]     | 0,470        |
| Секретин, пг/мл / Secretin, pg/ml                   | 20,8 [14,3; 43,9]                 | 21,2 [17,3; 59,0]     | 0,866        |

Примечание. РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа; IL-6 – интерлейкин 6; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа; GIP – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид; PP – панкреатический полипептид; GLP1 – глюкагоноподобный пептид-1; PYY – пептид тирозин-тирозин; АО – абдоминальное ожирение; Me – медиана; 25 % и 75 % – 1-й и 3-й квартили.

Note: PAI-1 – plasminogen activator inhibitor type 1, IL-6 – interleukin 6, MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, TNF $\alpha$  – tumor necrosis factor-alpha, GIP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide, PP – pancreatic polypeptide, GLP1 – glucagon-like peptide-1, PYY – tyrosine-tyrosine peptide, AO – abdominal obesity, Me – median, 25 % and 75 % – 1st and 3rd quartiles.

наличия гиперХС ЛПНП в однофакторном анализе, а в многофакторной модели (с поправкой на возраст, пол и ОТ) значимыми предикторами остались возраст и уровень С-пептида. Эти результаты согласуются с литературными данными о роли РАI-1 как биомаркера метаболического синдрома и регулятора печеночного обмена липидов [13] и о связи уровней С-пептида (как отражения бета-клеточной секреции/инсулиновой активности) с изменениями липидного обмена [14]. Повышение РАI-1 рассматривают

как компонент патологического континуума, связывающего ожирение, инсулинорезистентность и нарушение метаболизма липидов [15]. Аналогично, связь между уровнями ХС ЛПНП и показателями секреции инсулина/С-пептида отмечалась в клинических исследованиях [16]. Наши данные, где С-пептид показал сильную ассоциацию с шансом гиперХС ЛПНП (ОШ  $\sim 1,4$  на 1 нг/мл), подтверждают возможное участие гиперинсулинемии/повышенной секреторной активности  $\beta$ -клеток в патогенезе

Таблица 5

Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций адипокинов с шансом наличия гиперХС ЛПНП со стандартизацией по полу, возрасту и окружности талии

Table 5

Results of logistic regression analysis of adipokine associations with the chance of having hyper-LDL-C, standardized by sex, age, and waist circumference

| Показатель / Indicators                  | Логистический регрессионный анализ /<br>Logistic regression analysis |                                                                     |                                      |              |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------|
|                                          | ОШ / OR                                                              | 95 % доверительный интервал (ДИ) /<br>95 % confidence interval (CI) |                                      | p            |
|                                          |                                                                      | Нижняя граница /<br>The lower limit                                 | Верхняя граница /<br>The upper limit |              |
| Адипсин, мкг/мл / Adipsin, µg/ml         | 1,010                                                                | 0,999                                                               | 1,020                                | 0,056        |
| Липокалин-2, нг/мл / Lipoclin-2, ng/ml   | 1,000                                                                | 0,999                                                               | 1,001                                | 0,312        |
| Резистин, нг/мл / Resistin, ng/ml        | 1,000                                                                | 0,999                                                               | 1,001                                | 0,455        |
| Адипонектин, мкг/мл / Adiponectin, µg/ml | 1,001                                                                | 0,999                                                               | 1,002                                | 0,438        |
| Адипсин, мкг/мл / Adipsin, µg/ml         | 1,005                                                                | 0,990                                                               | 1,019                                | 0,524        |
| IL-6, пг/мл / IL-6, pg/ml                | 0,997                                                                | 0,990                                                               | 1,004                                | 0,434        |
| PAI-1, нг/мл / PAI-1, ng/ml              | 1,010                                                                | 1,000                                                               | 1,019                                | <b>0,047</b> |
| С-пептид, нг/мл / C-peptide, ng/ml       | 1,262                                                                | 1,053                                                               | 1,512                                | <b>0,012</b> |
| Инсулин, пмоль/л / Insulin, pmol/L       | 1,000                                                                | 0,999                                                               | 1,0001                               | 0,085        |
| Лептин, нг/мл / Leptin, ng/ml            | 1,021                                                                | 0,998                                                               | 1,045                                | 0,070        |
| TNFα, пг/мл / TNFα, pg/ml                | 1,005                                                                | 0,971                                                               | 1,041                                | 0,773        |
| GLP1, пг/мл / GLP1, pg/ml                | 1,000                                                                | 0,999                                                               | 1,0001                               | 0,768        |

Примечание: PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа; IL-6 – интерлейкин 6; TNFα – фактор некроза опухоли-альфа; GLP1 – глюкагоноподобный пептид-1; ОШ – отношение шансов.

Note: PAI-1 – plasminogen activator inhibitor type 1, IL-6 – interleukin 6, TNFα – tumor necrosis factor-alpha, GLP1 – glucagon-like peptide-1, OR – odds ratio.

Таблица 6

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи адипокинов с шансом наличия гиперХС ЛПНП

Table 6

Results of multivariate logistic regression analysis of the association between adipokines and the risk of hypercholesterolemia

| Показатель / Indicators                          | Логистический регрессионный анализ /<br>Logistic regression analysis |                                                                     |                                      |              |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------|
|                                                  | ОШ / OR                                                              | 95 % доверительный интервал (ДИ) /<br>95 % confidence interval (CI) |                                      | p            |
|                                                  |                                                                      | Нижняя граница /<br>The lower limit                                 | Верхняя граница /<br>The upper limit |              |
| Возраст, на 1 год / Age, for 1 year              | 1,038                                                                | 1,011                                                               | 1,065                                | <b>0,006</b> |
| Пол, муж vs жен / Sex, man vs woman              | 1,174                                                                | 0,814                                                               | 1,692                                | 0,391        |
| ОТ, на 1 см / WC for 1 cm                        | 1,012                                                                | 0,998                                                               | 1,027                                | 0,140        |
| САД, на 1 мм рт. ст. / SBP, for 1 mm Hg          | 1,012                                                                | 0,998                                                               | 1,025                                | 0,097        |
| PAI-1, на 1 нг/мл / PAI-1, for 1 ng/ml           | 1,009                                                                | 0,999                                                               | 1,018                                | 0,081        |
| С-пептид, на 1 нг/мл /<br>C-peptide, for 1 ng/ml | 1,416                                                                | 1,079                                                               | 1,858                                | <b>0,012</b> |

Примечание: PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа; ОТ – окружность талии; САД – систолическое артериальное давление; ОШ – отношение шансов.

Note: PAI-1 – plasminogen activator inhibitor type 1, WC – waist circumference, SBP – systolic blood pressure, OR – odds ratio.

дислипидемии у изучаемой популяции. В клиническом плане это подчеркивает необходимость комплексного скрининга лиц с метаболическими нарушениями на дислипидемию и, наоборот, мониторинга метаболических маркеров у пациентов с повышенным уровнем ХС ЛПНП.

### Заключение

У лиц молодого возраста с повышенным ХС ЛПНП чаще отмечаются признаки метаболической дисфункции (АО, повышенный ИМТ, АГ, гипергликемия) и патологической активности висцеральной жировой ткани в виде повышения ряда адипоцитокинов. У молодых лиц шанс наличия гиперХС ЛПНП ассоциирован с увеличением возраста, повышением уровней С-пептида и РАИ-1. Важно отметить, что в качестве стандартизации при расчетах использовалась ОТ, что говорит о том, что данные молекулы ассоциированы с повышенными значениями ХС ЛПНП независимо наличия АО.

### Список литературы / References

1. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2021; 320 (3): C375–C391. doi: 10.1152/ajpcell.00523.2020
2. Датиева Л.Р., Кайтмазова Н.К. Роль адипокинов в развитии воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме, современный взгляд (обзор литературы). *Вестн. новых мед. технологий*, 2024; 4: 123–130. [Datieva L.R., Kaimtazova N.K. The role of adipokines in the development of adipose tissue inflammation in metabolic syndrome: a modern view (literature review). *J. New Med. Technol.*, 2024; 4: 123–130. (In Russ.) doi: 10.24412/1609-2163-2024-4-123-130]
3. Шестопалов А.В., Ганенко Л.А., Григорьева Т.В., Лайков А.В., Васильев И.Ю., Колесникова И.М. Адипокины и миокины как индикаторы фенотипов ожирения и их связь с показателями разнообразия микробиома кишечника. *Вестн. РГМУ*, 2023; (1): 49–58. [Shestopalov A.V., Ganenko L.A., Grigorieva T.V., Laykov A.V., Vasilev I.Yu., Kolesnikova I.M. Adipokines and myokines as indicators of obesity phenotypes and their association with gut microbiome diversity. *RSMU Bull.*, 2023; (1): 49–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2023.004>]
4. Faulkner J.L., Belin de Chantemèle E.J. Sex hormones, aging and cardiometabolic syndrome. *Biol. Sex. Differ.*, 2019; 10: 30. doi: 10.1186/s13293-019-0246-2
5. Rodgers J.L., Jones J., Bolledu S.I., Vanthenapalli S., Rodgers L.E., Shah K., Karia K., Panguluri S.K. Cardiovascular risks associated with gender and aging. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2019; 6 (2): 19. doi: 10.3390/jcdd6020019
6. Farkhondeh T., Llorens S., Pourbagher-Shahri A.M., Ashrafzadeh M., Talebi M., Shakibaei M., Samarghandian S. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules*, 2020; 25 (22): 5218. doi: 10.3390/molecules25225218
7. ESC Committee for Practice Guidelines; ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 2019; 290: 140–205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
8. Chalitsios C.V., Akyea R.K., Abdul-Hamid H., Leonardi-Bee J., Kanchau J.D., Kamal A., Mohamed-Yassin M.S., Baharudin N., Ramli A.S., Qureshi N. Age and sex differences in LDL cholesterol distribution in adults in Malaysia: a cross-sectional study (2010–2021). *Int. J. Gen. Med.*, 2023; 16: 5885–5888. doi: 10.2147/IJGM.S423091
9. Федорович А.А., Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шойбонов Б.Б., Сухинина Н.Ю., Лавренова Е.А. Ассоциация множественно-модифицированных липопротеинов низкой плотности с ожирением. *Профилактик. медицина*. 2018; 21 (6): 118–123. [Fedorovich A.A., Drapkina O.M., Eliashevich S.O., Shoibonov B.B., Sukhinina N.Yu., Lavrenova E.A. Association of multiple modified low-density lipoproteins with obesity. *Russ. J. Preventive Medicine*, 2018; 21 (6): 118–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201821061118>]
10. Zheng C., Liu Y., Xu C., Zeng S., Wang Q., Guo Y., Li J., Li S., Dong M., Luo X., Wu Q. Association between obesity and the prevalence of dyslipidemia in middle-aged and older people: an observational study. *Sci. Rep.*, 2024; 14: 11974. doi: 10.1038/s41598-024-62892-5
11. Ежов М.В., Батлук Т.И., Томкин Д.С., Цыплухина Е.Ф., Арутюнов А.Г. Распространенность дислипидемии до и на фоне пандемии COVID-19. Анализ большой лабораторной базы данных. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2023; 2 (51): 31–42. [Ezhov M.V., Batluk T.I., Tomkin D.S., Tsyplukhina E.F., Arutyunov A.G. Prevalence of dyslipidemia before and during the COVID-19 pandemic. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*, 2023; 2 (51): 31–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.34687/2219-8202>]
12. Bays H.E., Kirkpatrick C.F., Maki K.C., Toth P.P., Morgan R.T., Tondt J., Christensen S.M., Dixon D.L., Jacobson T.A. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: a joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association. *J. Clin. Lipidol.*, 2024; 18 (3): e320–e350. doi: 10.1016/j.jacl.2024.04.001
13. Levine J.A., Oleaga C., Eren M., Amaral A.P., Shang M., Lux E., Khan S.S., Shah S.J., Omura Y., Pamir N., Hay J., Barish G., Miyata T., Tavori H., Fazio S., Vaughan D.E. Role of PAI-1 in hepatic steatosis and dyslipidemia. *Sci. Rep.*, 2021; 11: 430. doi: 10.1038/s41598-020-79948-x
14. Li Y., Zhao D., Li Y., Meng L., Enwer G. Serum C-peptide as a key contributor to lipid-related residual cardiovascular risk in the elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2017; 73: 263–268. doi: 10.1016/j.archger.2017.05.018
15. Xu Z., Huang Y. Blood PAI-1 and cardiovascular and metabolic risk factors among middle-aged women: results from the SWAN study. *Sci. Rep.*, 2024; 14: 21207. doi: 10.1038/s41598-024-71908-z
16. Dannecker C., Wagner R., Peter A., Hummel J., Vosseler A., Häring H.U., Fritsche A., Birkenfeld A.L., Stefan N., Heni M. Low-density lipoprotein cholesterol is associated with insulin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2021; 106 (6): 1576–1584. doi: 10.1210/clinem/dgab147

**Сведения об авторах:**

**Алена Дмитриевна Афанасьева**, канд. мед. наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, г. Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru

**Лилия Валерьевна Щербакова**, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

**Яна Владимировна Полонская**, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

**Елена Владимировна Каштанова**, д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник с в.о. заведующего лабораторией, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

**Виктория Сергеевна Шрамко**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: nosova@211.ru

**Диана Вахтанговна Денисова**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, зав. лабораторией профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

**Юлия Игоревна Рагино**, д-р мед. наук, член-корр. РАН, проф., руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

**Information about the authors:**

**Alena Dmitriyevna Afanaseva**, candidate of medical sciences, head of the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru

**Lilia Valeryevna Shcherbakova**, senior researcher at the laboratory of clinical, population and preventive studies of therapeutic and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

**Yana Vladimirovna Polonskaya**, doctor of biological sciences, senior researcher of the laboratory of clinical, biochemical, hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

**Elena Vladimirovna Kashtanova**, candidate of medical sciences, junior research scientist at the laboratory of clinical, biochemical, hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

**Victoria Sergeevna Shramko**, candidate of medical sciences, junior research scientist at laboratory of clinical, biochemical, hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: nosova@211.ru

**Diana Vakhtangovna Denisova**, doctor of medical sciences, chief researcher, head of the laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

**Yulia Igorevna Ragino**, doctor of medical sciences, corresponding member of RAS, professor, head, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

*Статья поступила 18.11.2025*

*После доработки 05.12.2025*

*Принята к печати 09.12.2025*

*Received 18.11.2025*

*Revision received 05.12.2025*

*Accepted 09.12.2025*



**Изучение процесса совершенствования качества организации  
профилактических медицинских услуг при проведении диспансеризации  
в целях снижения смертности взрослого населения  
от сердечно-сосудистых заболеваний**

**М.Л. Фомичева<sup>1, 2</sup>, В.А. Евдаков<sup>3</sup>, М.А. Захарова<sup>1</sup>, Е.А. Аксенова<sup>4</sup>,  
Е.Л. Жиленко<sup>1</sup>, С.В. Чусовлянова<sup>1, 5</sup>**

<sup>1</sup> Государственное казенное учреждение здравоохранения Новосибирской области  
«Региональный центр общественного здоровья и медицинской профилактики»  
Россия, 630112, г. Новосибирск, ул. Кошурникова, 16/1

<sup>2</sup> 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»  
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт  
организации и информатизации здравоохранения»  
Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Россия, 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Новосибирский государственный медицинский университет»  
Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Сибирский государственный университет путей сообщения»  
Россия, 630049, г. Новосибирск, ул. Дуси Ковальчук, 191

#### **Аннотация**

Цель исследования: изучить процесс совершенствования качества организации и оказания профилактических медицинских услуг при проведении диспансеризации определённых групп взрослого населения (ДВН) и профилактических медицинских осмотров (ПМО) на региональном уровне в целях снижения смертности взрослого населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на примере Новосибирской области. **Методы.** В июле 2023 г. проведен пилотный (качественный) этап исследования, включающий персональное формализованное интервьюирование 99 сотрудников четырех медицинских организаций Новосибирской области. Респонденты были разделены на четыре категории: руководящий состав (главные врачи, заместители), члены комиссии по внутреннему контролю качества (ВКК), врачи-терапевты (включая фельдшеров, исполняющих обязанности врача) и средний медицинский персонал. Инструментарий исследования был разработан ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. **Результаты.** Выявлены ключевые проблемы, такие как низкая явка пациентов (90,9 %, по мнению руководителей), недостаточная осведомленность медицинских работников о нормативных документах (только 18,2 % руководителей назвали все актуальные приказы), пробелы в знаниях и навыках персонала (особенно участковых служб по сравнению с профилактическими отделениями), а также частые нарушения в документации, выявляемые комиссией по внутреннему контролю качества (низкий процент направления на второй этап ДВН — 62,5 %, ошибки в анкетировании — 50,0 %). Эффективными мерами по улучшению ситуации признаны: подготовка и обучение сотрудников (54,5 %), создание удобного графика прохождения ДВН за один день (54,5 %), а также активное информирование населения (63,6 %). **Выводы.** Несмотря на общее понимание целей ДВН и ПМО, процесс



их реализации сдерживается системными проблемами, включая дефицит кадров, нехватку времени, недостаточную подготовку персонала и низкую мотивацию населения. Для повышения эффективности профилактических мероприятий и снижения смертности от ССЗ необходимо ввести обязательную дисциплину «Профилактическая медицина» в образовательные программы и разработать практические курсы повышения квалификации для всех участников процесса.

**Ключевые слова:** диспансеризация, профилактический медицинский осмотр, готовность медицинской организации, факторы риска, хронические неинфекционные заболевания, профилактическое консультирование, качество медицинской помощи, социологическое исследование, медицинские кадры.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Чусовлянова С.В., e-mail: cl0506@yandex.ru

**Для цитирования.** Фомичева М.Л., Евдаков В.А., Захарова М.А., Аксенова Е.А., Жиленко Е.Л., Чусовлянова С.В. Изучение процесса совершенствования качества организации профилактических медицинских услуг при проведении диспансеризации в целях снижения смертности взрослого населения от сердечно-сосудистых заболеваний. *Атеросклероз*, 2025; 21 (4): 412–419. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-412-419

## Reviewing the process of improving the quality of organising preventive medical services during preventive medical examinations with the aim of reducing mortality from cardiovascular diseases

M.L. Fomicheva<sup>1, 2</sup>, V.A. Evdakov<sup>3</sup>, M.A. Zakharova<sup>1</sup>, E.A. Aksenova<sup>4</sup>,  
E.L. Zhilenko<sup>1</sup>, S.V. Chusovlyanova<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup> Regional Centre for Public Health and Medical Prevention  
16/1, Koshurnikov st., Novosibirsk, 630112, Russia

<sup>2</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine –  
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

<sup>3</sup> FSBI Central Research Institute for Health Care Organisation and Informatisation of the Ministry of Health of Russia  
11, Dobrolyubova st., Moscow, 127254, Russia

<sup>4</sup> FSBEI HE Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation  
52, Krasny ave., Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>5</sup> FSBEI HE Novosibirsk Transport University  
191, Dusi Kovalchuk st., Novosibirsk, 630049, Russia

### Abstract

Research objective: to study the process of improving the quality of organisation and provision of preventive medical services during checkups of certain groups of the adult population and preventive medical examinations (PME) at the regional level in order to reduce mortality among the adult population from cardiovascular diseases (CVD) using the example of the Novosibirsk Region. **Methods.** In July 2023, a pilot (qualitative) stage of the study was conducted, including personal formalised interviews with 99 employees of four medical organisations in the Novosibirsk Region. Respondents were divided into four categories: management (chief physicians, deputies), members of the internal quality control commission, general practitioners (including paramedics acting as physicians) and nursing staff. The research tools were developed by the Federal State Budgetary Institution ‘Central Research Institute of Organisational and Information Technologies’ of the Ministry of Health of Russia. **Results.** Key problems were identified such as low patient turnout (90.9 % according to managers), insufficient awareness of regulatory documents among medical workers (only 18.2 % of personnel named all relevant orders), gaps in staff knowledge and skills (especially in district services compared to preventive departments), as well as frequent violations in docu-

mentation identified by the quality commission (low percentage of referrals to the second stage of the checkup – 62.5 %, errors in questionnaires – 50.0 %). The following measures were recognised as effective in improving the situation: training of employees (54.5 %), creation of a convenient schedule for completing the checkup in one day (54.5 %), and active public information (63.6 %).

**Conclusions.** Despite a general understanding of the objectives of the checkup and medical examination, their implementation is hampered by systemic problems, including staff shortages, lack of time, insufficient staff training and low public motivation. To increase the effectiveness of preventive measures and reduce mortality from CVD, it is necessary to introduce a compulsory subject on preventive medicine into educational programmes at medical institutions and develop practical training courses for all participants in the process.

**Keywords:** checkup, preventive medical examination, readiness of medical organisations, risk factors, chronic non-communicable diseases, preventive counselling, quality of medical care, sociological research, medical personnel.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Correspondence.** Chusovlyanova S.V., e-mail: cl0506@yandex.ru

**Citation.** Fomicheva M.L., Evdakov V.A., Zakharova M.A., Aksenova E.A., Zhilenko E.L., Chusovlyanova S.V. Reviewing the process of improving the quality of organising preventive medical services during preventive medical examinations with the aim of reducing mortality from cardiovascular diseases. *Atherosclerоз*, 2025; 21 (4): 412–419. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-412-419

## Введение

Для Российской Федерации здоровье нации является абсолютным приоритетом с ключевыми задачами по снижению смертности, повышению продолжительности и качества жизни, а также снижению бремени неинфекционных заболеваний [1]. Одним из основных инструментов решения этих задач являются профилактические медицинские осмотры (ПМО) и диспансеризация определенных групп взрослого населения (ДВН) [2]. Особенно актуальна ДВН в контексте роста распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), требующих пристального внимания к профилактике и популяризации здорового образа жизни [3].

ДВН рассматривается как ключевая организационная профилактическая технология, включающая раннее выявление ССЗ и факторов риска (ФР) их развития, профилактическое консультирование, установление диспансерного наблюдения и являющаяся индикатором профилактической активности первичного звена здравоохранения [4, 5]. Однако эффективность ДВН ограничена рядом проблем нормативно-правового и организационного характера [6, 7].

В июле 2023 г. в рамках Государственного задания «Исследование результативности национальной системы здравоохранения при реализации Национального проекта «Здравоохранение в условиях цифровизации отрасли» в Новосибирской области был инициирован научно-практический проект «Анализ организации и результативности мероприятий по профилактике

сердечно-сосудистых заболеваний при оказании помощи населению в амбулаторных условиях на региональном уровне». Целью данного проекта является изучение процесса совершенствования качества организации и оказания профилактических медицинских услуг при проведении ДВН и диспансерного наблюдения лиц с высокими ФР развития болезней системы кровообращения (БСК) для снижения смертности взрослого населения от ССЗ.

Настоящая статья представляет собой анализ данных, полученных на первом (пилотном) этапе этого проекта, с целью выявления текущих барьеров и формулирования рекомендаций по повышению качества профилактических услуг.

## Материал и методы

Исследование проводилось в июле 2023 года на территории Новосибирской области. В пилотном этапе приняли участие сотрудники четырех медицинских организаций, включая городскую клиническую поликлинику с Центром здоровья и центральную районную больницу с фельдшерско-акушерскими пунктами (ФАП).

В исследовании участвовали 99 респондентов, разделенных на четыре категории:

- 1) руководящий состав: главные врачи, их заместители, заведующие отделениями ( $n = 11$ );
- 2) эксперты качества: члены комиссии по внутреннему контролю качества (ВКК) ( $n = 8$ );
- 3) врачи: врачи-терапевты участковой службы, отделений/кабинетов медицинской

профилактики (ОМП), Центра здоровья (ЦЗ), а также фельдшеры, исполняющие обязанности врача ( $n = 45 + 3$ );

4) средний медицинский персонал: медицинские сестры и фельдшеры ОМП, ЦЗ и ФАП ( $n = 35$ ).

Средний возраст участников составил 44 года, средний стаж работы в медицинской организации 20 лет. Среди руководящего состава и экспертов средний стаж руководящей/экспертной работы 10 лет, среди врачей и медперсонала средний стаж участия в ДВН 4 года. Гендерный состав: 11 мужчин и 88 женщин.

Методом исследования было персональное формализованное интервьюирование посредством структурированных опросников, разработанных специалистами ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. Анкеты содержали вопросы о персональных характеристиках респондентов, их понимании целей, задач, порядка проведения ПМО и ДВН, а также о проблемах и предложениях по улучшению процесса. Ключевая цель такого формата — побуждение респондентов к когнитивной деятельности и получение информации об их личном опыте и мнении. Ответы анализировались путем сопоставления с положениями нормативных и методических документов Минздрава России, в частности, «Методическое пособие по проведению профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, углубленной диспансеризации для граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19» [8], «Методические рекомендации для членов аккредитационных подкомиссий по оценке умений врача в проведении профилактического консультирования» [9] и «Стандартная операционная процедура по проведению профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» (СОП) [10].

## Результаты

**Характеристика участников и их осведомленность.** Анализ показал, что уровень знаний нормативной базы среди руководящего состава недостаточен: только 18,2 % смогли назвать все актуальные приказы Минздрава по тематике ДВН, в то время как 72,3 % назвали лишь последний приказ (№ 404н от 27.04.2021). Среди врачей и медперсонала выявлено различие в глубине знаний: сотрудники ОМП и ЦЗ продемонстри-

ровали более высокий уровень осведомленности о влиянии ФР на здоровье и их выявлении по сравнению с участковыми службами. Например, задачу «профилактика и раннее выявление ХНИЗ, ФР их развития» как основную цель ДВН указали 100 % врачей ОМП/ЦЗ против 86 % участковых терапевтов.

### Основные проблемы организации ДВН и ПМО.

Главной проблемой, по мнению 90,9 % руководителей, является низкая явка пациентов. Другими значимыми барьерами названы: недостаток времени на прием пациента (27,3 %); устаревшее или отсутствующее оборудование (27,3 %); дефицит кадров и низкий уровень их подготовки (18,2 %); низкая заинтересованность работодателей (18,2 %).

### Нарушения в документации и качестве работы.

Члены комиссии по ВКК выявили следующие наиболее частые нарушения: низкий процент направления граждан на второй этап ДВН (62,5 %); анкетирование не проведено или допущены ошибки при его анализе (50,0 %); отсутствие необходимых или формальных рекомендаций по дальнейшему обследованию/коррекции факторов риска (37,5 %); выполнение неполного объема исследований (25,0 %).

**Факторы риска и профилактическое консультирование.** Наиболее значимыми факторами риска, выявляемыми при ДВН, респонденты считают: курение (91 %), избыточную массу тела (76 %), гиперхолестеринемию (72 %) и высокое артериальное давление (60 %). При этом анализ врачебной тактики показал, что не все врачи в полной мере владеют алгоритмами действий, заложенными в СОП. Например, при ответе пациента «да» на вопрос о гипертонической болезни, корректную тактику (согласно СОП) продемонстрировали 76 % врачей ОМП/ЦЗ, но только 62 % участковых терапевтов. При этом фельдшеры, исполняющие обязанности врача, уделяют наибольшее внимание профилактическому консультированию (90 % ответов содержат отсылку к нему).

**Практические навыки среднего медицинского персонала.** Выявлены существенные пробелы в практических навыках. Расчет индекса массы тела (ИМТ) и оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) по шкале SCORE часто не входят в обязанности участковых медсестер (86,7 % указали, что это не их задача). И снова наиболее информированы в этих вопросах фельдшеры ФАП (более 70 % верных ответов).

**Предлагаемые меры по улучшению.** Для повышения качества ДВН и ПМО руководители

предложили следующие меры: подготовка и обучение сотрудников (54,5 %); создание удобного графика (прохождение за 1 день, 1 визит, в 1 здании) (54,5 %); активное дополнительное информирование населения (СМИ, интернет, телефонные звонки, листовки) (63,6 %); повышение заинтересованности работодателей (63,6 %); улучшение оснащения поликлиник и проведение «акций здоровья» (36,4 %).

### Обсуждение

Результаты исследования подтверждают выводы других российских исследований [6, 7, 11], указывающих на то, что, несмотря на правильность выбранной модели профилактики, ее эффективность снижается из-за низкой мотивации населения, чрезмерной бюрократизации и дефицита ресурсов. Низкая явка пациентов, выявленная в нашем исследовании (90,9 %), является системной проблемой, связанной как с нехваткой времени у работающего населения, так и с недостаточной информированностью о целях и преимуществах ДВН [7, 12–14].

Проблема недостаточной подготовки кадров, отмеченная 18,2 % руководителей и подтвержденная анализом ответов врачей и медперсонала, является критической. Разрыв в знаниях между профилактическими службами (ОМП, ЦЗ) и участковыми терапевтами свидетельствует о необходимости стандартизации подходов и повышения квалификации всех участников процесса. Это особенно важно, поскольку участковые врачи являются основным звеном, контактирующим с пациентом.

Выявленные комиссией по ВКК нарушения, такие как низкий процент направления на второй этап и ошибки в анкетировании, напрямую влияют на качество профилактики. Они могут привести к упущению пациентов с высоким риском развития ССЗ, что противоречит главной цели ДВН — снижению смертности. Формальный подход к профилактическому консультированию, отмеченный в ряде исследований [11, 15, 16], также подтверждается нашими данными, где лишь часть врачей в полной мере следует рекомендованным моделям консультирования.

Предлагаемые участниками меры, такие как обучение персонала и создание удобного графика, являются прагматичными и соответствуют рекомендациям других исследователей [1, 4–6, 11, 14, 15, 17]. Активное вовлечение работодателей и страховых организаций, предложенное респондентами, также отражено в

литературе как потенциальный путь решения проблемы мотивации [1, 18, 19, 20].

### Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что процесс совершенствования качества организации и оказания профилактических медицинских услуг при проведении ДВН и ПМО в Новосибирской области сталкивается с рядом системных вызовов. Ключевыми проблемами являются низкая мотивация населения, недостаточная подготовка и перегруженность медицинских кадров, а также организационные недостатки, ведущие к формализму и ошибкам в работе.

Для преодоления этих барьеров и достижения главной цели — снижения смертности от ССЗ — необходимо принятие срочных мер. Наиболее приоритетными, по мнению участников исследования и в соответствии с анализом литературы, являются:

1. Внесение изменений в учебные планы подготовки высшего и среднего медицинского персонала и добавление дисциплины «Профилактическая медицина» в качестве базовой в учебные программы высших и средних медицинских учебных заведений.

2. Разработка и обязательное проведение практических курсов повышения квалификации и усовершенствования для всех категорий медицинских работников, участвующих в ПМО и ДВН, с акцентом на улучшение навыков профилактического консультирования.

3. Оптимизация процессов, что предполагает создание удобных, «однодневных» маршрутов прохождения первого этапа ДВН для повышения доступности и привлекательности для населения.

4. Проведение информационной кампании по информированию населения и работодателей о целях, задачах и личной выгоде от участия в ДВН.

Реализация этих мер позволит повысить эффективность профилактических программ, обеспечить раннее выявление и коррекцию факторов риска, что в конечном итоге приведет к снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения Новосибирской области.

### Список литературы / References

1. Скларова Т.В., Яхина Р.Р., Курлова Е.Б. Диспансеризация – индивидуальный выбор и/или сохранение общественного здоровья: критический анализ результа-



- тов регионального социологического исследования. *Общественное здоровье*, 2022; 2 (4): 24–32. <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2022-2-4-24-32> [Skliarova T.V., Yakhina R.R., Kurlova E.B. Dispanserization is an individual choice and/or preservation of public health: a critical analysis of the results of a regional sociological research. *Public Health.*, 2022; 2 (4): 24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2022-2-4-24-32>]
2. Колпачева М.Г., Шевцова В.И. Определение факторов риска как основное профилактическое направление в рамках диспансеризации у лиц с сердечно-сосудистой патологией. *Тверской мед. журн.*, 2023. (1): 172–175. [Kolpacheva M.G., Shevtsova V.I. Risk factor identification as the main preventive direction within the framework of medical examination in persons with cardiovascular pathology. *Tver. Med. J.*, 2023. (1): 172–175. (In Russ.)]
3. Прокофьева Е.Б. Выявление факторов риска развития артериальной гипертензии в рамках всеобщей диспансеризации. *Московский хирург. журн.*, 2022; (5): 61–64. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2022-61-64> [Prokofieva E.B. Identification of risk factors for the development of arterial hypertension in the framework of general medical examination. *Moscow Surgical Journal*. 2022; (5): 61–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2022-61-64>]
4. Калинина А.М., Соколов Г.Е., Горный Б.Э., Драпкина О.М. Оценка качества диспансеризации как организационной технологии медицинской профилактики в первичном звене здравоохранения: в фокусе сердечно-сосудистые заболевания. *Профилакт. медицина*, 2021; 24 (1): 26–34. <https://doi.org/10.17116/profmed20212401126> [Kalinina A.M., Sokolov G.E., Gornyy B.E., Drapkina O.M. Assessment of the quality of medical examinations as an organizational technology of medical prevention in primary health care: focus on cardiovascular diseases. *Russian Journal of Preventive Medicine*, 2021; 24 (1): 26–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20212401126>]
5. Евдаков В.А., Борщук Е.Л., Трубников В.А. Результативность мероприятий по профилактике неинфекционных заболеваний, проводимых в рамках диспансеризации и диспансерного наблюдения взрослого населения. *Соврем. проблемы здравоохранения и мед. статистики*, 2021; (4): 415–428. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-4-415-428> [Evdakov V.A., Borshchuk E.L., Trubnikov V.A. Effectiveness of non-communicable disease prevention measures carried out within the framework of medical examination and follow-up care of the adult population. *Mod. Probl. Health Care Med. Stat.*, 2021; (4): 415–428. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-4-415-428>]
6. Шейман И.М., Шишкин С.В., Шевский В.И., Сажина С.В., Понкратова О.Ф. Диспансеризация населения: ожидания и реальность. *Мир России. Социология. Этнология*, 2021; 30 (4): 6–29. <https://doi.org/10.17323/1811-038X-2021-30-4-6-29> [Sheiman I.M., Shishkin S.V., Shevskii V.I., Sazhina S.V., Ponkratova O.F. Dispenserization of the population: expectations and reality. *World Russ Sociol Ethnol.*, 2021; 30 (4): 6–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.17323/1811-038X-2021-30-4-6-29>]
7. Ходакова О.В., Кошечая Н.В. Удовлетворенность населения организацией диспансеризации определенных групп взрослого населения на примере субъекта Российской Федерации. *Менеджер здравоохранения*, 2019; (5): 45–52. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-4-156-171> [Khodakova O.V., Koshevaya N.V. Population satisfaction with the organization of medical examination of certain groups of the adult population on the example of a subject of the Russian Federation. *Health Care Manager*, 2019; (5): 45–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-4-156-171>]
8. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Камкин Е.Г., Ипатов П.В., Раковская Ю.С. Методическое пособие по проведению профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, углубленной диспансеризации для граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19: Версия 1 от 13.04.2022. ООО “Силиция-Полиграф”; 2023. <https://doi.org/10.15829/ROPNIZ-d78-2023> [Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Kamkin E.G., Ipatov P.V., Rakovskaya Yu.S. Methodological manual for conducting preventive medical examination and clinical examination of certain groups of the adult population, in-depth clinical examination for citizens who have had the novel coronavirus infection COVID-19: Version 1 of April 13, 2022. Silicea-Polygraph LLC; 2023. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/ROPNIZ-d78-2023>]
9. Астанина С.Ю., Калинина А.М., Шепель Р.Н., Деринова Е.А., Михайлова Н.А., Алмазова И.И., Драпкина О.М. Методические рекомендации для членов аккредитационных подкомиссий по оценке умений врача в проведении профилактического консультирования: учебно-методическое пособие. ООО “Силиция-Полиграф”; 2023. <https://doi.org/10.15829/ROPNIZ-a3-2023> [Astaniina S.Yu., Kalinina A.M., Shepel R.N., Derinova E.A., Mikhailova N.A., Almazova I.I., Drapkina O.M. Methodological recommendations for members of accreditation subcommittees for assessing a doctor’s skills in conducting preventive counseling: Educational and methodological manual. Silicea-Polygraph LLC; 2023. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/ROPNIZ-a3-2023>]
10. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Якимова Ю.В., Егоров В.А., Раковская Ю.С. Стандартная операционная процедура по проведению профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения: Методические рекомендации. ООО “Силиция-Полиграф”; 2023: 56. <https://doi.org/10.15829/ROPNIZ-d80-2023>. [Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Yakimova Yu.V., Egorov V.A., Rakovskaya Yu.S. Standard operating procedure for conducting preventive medical examination and clinical examination of certain groups of the adult population: Guidelines. Silicea-Polygraph LLC; 2023: 56. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/ROPNIZ-d80-2023>].
11. Будник Я.И., Шаршакова Т.М. Роль команды врача общей практики в профилактическом консультировании пациентов с артериальной гипертензией. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*, 2019; (1): 34–37. [Budnik Ya.I., Sharshakova T.M. The role of the general practitioner’s team in preventive counseling of patients with



- arterial hypertension. *Health Care Organ Inform.*, 2019; (1): 34–37. (In Russ.)).
12. Хохлова К.И. СМИ как основной канал привлечения внимания жителей к проблеме диспансеризации. В: Приоритеты массмедиа и ценности профессии журналиста: сб. материалов Студенческих научных чтений, Екатеринбург, 17 мая 2018 года. Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. 2018: 88–90. [Khokhlova K.I. Mass media as the main channel for attracting residents' attention to the problem of medical examination. In: Priorities of Mass Media and Values of the Journalism Profession: collection of materials of the Student Scientific Readings, Yekaterinburg, May 17, 2018. Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin. 2018: 88–90. (In Russ.)]
  13. Левшин В.Ф., Слепченко Н.И., Рыжова Н.И. Савлущинская Л.А., Соленова Л.Г. Исследование отношения и участия населения в диспансеризации и выполнение программы диспансеризации в системе здравоохранения. *Лечащий врач*, 2022; 25 (10): 81–87. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.10.013> [Levshin V.F., Slepchenko N.I., Ryzhova N.I., Savluchinskaya L.A., Solenova L.G. Study of the population's attitude and participation in medical examination and the implementation of the medical examination program in the healthcare system. *Attending Physician.*, 2022; 25 (10): 81–87. (In Russ) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.10.013>]
  14. Артюхин И.Ю., Масликов А.Т., Замотаев А.Н. Влияние фрейминга на мотивацию к прохождению диспансеризации. *Тамбовский мед. журн.*, 2023; 5 (3): 74–82. <https://doi.org/10.20310/2782-5019-2023-5-3-74-82> [Artukhin I.Yu., Maslikov A.T., Zamotaev A.N. The influence of framing on motivation to undergo medical examination. *Tambov Med. J.*, 2023; 5 (3): 74–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.20310/2782-5019-2023-5-3-74-82>]
  15. Семченко Л.Н., Герасимова О.Ю., Денисов И.С. Медико-социальные аспекты и проблемы организации диспансеризации населения в поликлинике районной больницы. *Вестн. Челябинской обл. клин. больницы*, 2020; (1): 23–27. [Semchenko L.N., Gerasimova O.Yu., Denisov I.S. Medico-social aspects and problems of organizing medical examination of the population in the clinic of a district hospital. *Bull. Chelyabinsk Reg. Clin. Hosp.*, 2020; (1): 23–27. (In Russ.)]
  16. Лазарева Л.А., Дрыгина Е.В. Отношение медицинского персонала первичного звена здравоохранения к вопросам диспансеризации. *Тенденции развития науки и образования*, 2020; (68-2): 48–51. <https://doi.org/10.18411/lj-12-2020-65> [Lazareva L.A., Drygina E.V. Attitude of primary healthcare medical staff to issues of medical examination. *Trends Dev. Sci. Educ.*, 2020; (68-2): 48–51. (In Russ) <https://doi.org/10.18411/lj-12-2020-65>]
  17. Агаларова Л.С., Омарова О.А. Повышение качества и эффективности диспансеризации работающего населения. В: Инновации в медицине: материалы I Междунар. науч.-практ. конф., Махачкала, 30 мая 2019 года. Том II. Дагестанский государственный медицинский университет; 2019: 136–140. [Agalarova L.S., Omarova O.A. Improving the quality and efficiency of clinical examination of the working population. In: Innovations in Medicine: Materials of the I International Scientific and Practical Conference, Makhachkala, May 30, 2019. Volume II. Dagestan State Medical University; 2019: 136–140. (In Russ.)]
  18. Астанина С. Модель формирования умений профилактического консультирования. Виртуальные технологии в медицине. 2022; (3): 186–187. [https://doi.org/10.46594/2687-0037\\_2022\\_3\\_1502](https://doi.org/10.46594/2687-0037_2022_3_1502) [Astaniina S. Model of Formation of Preventive Counseling Skills. Virtual Technologies in Medicine. 2022; (3): 186–187. (In Russ.) [https://doi.org/10.46594/2687-0037\\_2022\\_3\\_1502](https://doi.org/10.46594/2687-0037_2022_3_1502)]
  19. Астанина С.Ю., Калинина А.М., Шепель Р.Н., Деринова Е.А., Михайлова Н.А., Драпкина О.М. Коммуникативные умения врача-терапевта участкового в проведении профилактического консультирования (методологический аспект). *Кардиоваск. терапия и профилактика*, 2023; 22 (1S): 3559. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3559> [Astaniina S.Yu., Kalinina A.M., Shepel R.N., Derinova E.A., Mikhailova N.A., Drapkina O.M. Communication skills of a local general practitioner in conducting preventive counseling (methodological aspect). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2023; 22 (1S): 3559. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3559>]
  20. Леушина Е.А. Основы профилактического консультирования. В: Научная мысль XXI века: Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции, Кишинев, 21 сентября 2022 года. Научно-издательский центр “Мир науки”; 2022: 18–21. [Leushina E.A. Basics of preventive counseling. In: Scientific Thought of the XXI Century: Materials of the International (Correspondence) Scientific and Practical Conference, Chisinau, September 21, 2022. World of Science Research and Publishing Center; 2022: 18–21. (In Russ.)]

#### Сведения об авторах:

**Марина Леонидовна Фомичева**, д-р мед. наук, директор ГКУЗ Новосибирской области «Региональный центр общественного здоровья и медицинской профилактики», Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2833-534X, SPIN-код: 5911-4952, AuthorID: 462673, e-mail: MFomicheva@mznso.ru

**Валерьян Алексеевич Евдаков**, д-р мед. наук, проф., Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-2996-8173, SPIN-код: 8294-2939, AuthorID: 316766, e-mail: evdakov41@mail.ru.

**Мария Александровна Захарова**, д-р социол. наук, канд. мед. наук, зав. бюро медико-социологических исследований, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2996-8173, SPIN-код: 4546-8640, AuthorID: 191514, e-mail: mazakharova@mznso.ru

**Елена Анатольевна Аксенова**, канд. мед. наук, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9596-5726, SPIN-код: 2790-6430, AuthorID: 256627, e-mail: lavinea@mail.ru

**Елена Леонидовна Жиленко**, д-р мед., зав. отделом анализа и стратегического планирования, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-8764-5415, e-mail: helen\_zhilenko@mail.ru

**Светлана Викторовна Чусовлянова**, канд. социол. наук, доцент, социолог бюро медико-социологических исследований ГКУЗ Новосибирской области «Региональный центр общественного здоровья и медицинской профилактики», доцент ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет путей сообщения», Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4499-1179 SPIN-код: 1811-9946, AuthorID: 595278, e-mail: cl0506@yandex.ru

#### **Information about the authors:**

**Marina L. Fomicheva**, doctor of medical sciences, director of the Novosibirsk Region State Healthcare Institution Regional Centre for Public Health and Medical Prevention, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2833-534X, SPIN code: 5911-4952, AuthorID: 462673, e-mail: MFomicheva@mznso.ru

**Valeryan F/ Evdakov**, doctor of medical sciences, professor, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-2996-8173, SPIN code: 8294-2939, AuthorID: 316766, e-mail: evdakov41@mail.ru

**Maria A. Zakharova**, doctor of sociological sciences, candidate of medical sciences, head of the Bureau of medical and sociological research, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2996-8173, SPIN code: 4546-8640, AuthorID: 191514, e-mail: mazakharova@mznso.ru

**Elena A. Aksenova**, candidate of medical sciences, associate professor at department of health care organisation and public health, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9596-5726, SPIN code: 2790-6430, AuthorID: 256627, e-mail: lavinea@mail.ru

**Elena L. Zhilenko**, doctor of medical sciences, head of the department of analysis and strategic planning, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-8764-5415, e-mail: helen\_zhilenko@mail.ru

**Svetlana V. Chusovlyanova**, candidate of sociological sciences, associate professor, sociologist at the Medical and Sociological Research Bureau of the Novosibirsk Region State Healthcare Institution 'Regional Centre for Public Health and Medical Prevention, associate professor at the Novosibirsk Transport University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4499-1179 SPIN code: 1811-9946, AuthorID: 595278, e-mail: cl0506@yandex.ru

*Статья поступила 01.10.2025*

*После доработки 11.11.2025*

*Принята к печати 13.11.2025*

*Received 01.10.2025*

*Revision received 11.11.2025*

*Accepted 13.11.2025*



## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-420-428

**Кардиометаболические эффекты белка сурфактанта D: обзор литературы****Н.А. Маслацов, К.Ю. Николаев**

*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»  
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

**Аннотация**

Белок сурфактанта D (SP-D), традиционно рассматриваемый в литературе в качестве маркера острых и хронических бронхолегочных заболеваний, также связан с кардиометаболическими нарушениями. Как с позиций молекулярных механизмов действия, так и в аспекте имеющихся немногочисленных клинических исследований кардиометаболические эффекты SP-D остаются малоизученными. В то же время с учетом актуальности вопросов атеросклероза и метаболических нарушений научный интерес к SP-D сохраняется на высоком уровне. SP-D опосредованно способствует секреции фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерферона гамма (ИФН- $\gamma$ ), оказывая провоспалительный эффект, а связываясь с липидами, влияет на атерогенез. Целью литературного обзора явилось систематизирование современных знаний о SP-D, как о перспективном маркере кардиометаболических нарушений. В статье освещены результаты исследований последних лет, которые позволяют уточнить и дополнить уже известные механизмы действия SP-D, а также определить роль SP-D в атерогенезе и метаболических нарушениях. Поиск актуальной по теме статьи информации выполнен в поисковых системах PubMed, Google Scholar, а также в научной электронной библиотеке eLibrary.ru. Глубина поиска составила 35 лет: с 1990 по 2025 г. Отбирались соответствующие заявленной теме полнотекстовые оригинальные научные статьи, литературные обзоры в открытом доступе на английском и на русском языках. Для поиска использовались следующие теги: на английском языке – «SP-D», «Surfactant protein D», в том числе в комбинации со следующими тегами: «Atherosclerosis», «Atherosclerotic plaque», «Coronary artery disease», «Peripheral artery disease», «Dyslipidemia», «Metabolic Disorders», «Hypertension», «Diabetes», «Obesity», и на русском языке – «Белок сурфактанта D» в комбинации со следующими тегами: «Атеросклероз», «Атеросклеротическая бляшка», «Ишемическая болезнь сердца», «Заболевание артерий нижних конечностей», «Дислипидемия», «Метаболический синдром», «Ожирение», «Сахарный диабет». В общей сложности критическому анализу подверглись 40 зарубежных и отечественных публикаций. Анализ литературы продемонстрировал потенциальную роль SP-D в качестве кардиометаболического маркера и маркера сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической обструктивной болезнью лёгких, сахарным диабетом 2 типа, ожирением, заболеванием артерий нижних конечностей и у пациентов на гемодиализе.

**Ключевые слова:** белки сурфактанта, SP-D, SFTPD, атеросклероз, метаболические нарушения, потенциальные биомаркеры.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № FWNR-2024-0004.

**Вклад авторов.** Маслацов Н.А. – поиск и подготовка материала по теме статьи, анализ, обработка данных, систематизация и оформление статьи. Николаев К.Ю. – анализ проблематики статьи, критическая оценка научного толкования полученных данных.

**Автор для переписки.** Николаев К.Ю., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

**Для цитирования.** Маслацов Н.А., Николаев К.Ю. Кардиометаболические эффекты белка сурфактанта D: обзор литературы. *Атеросклероз*, 2025; 21 (4): 420–428. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-420-428

## Cardiometabolic effects of surfactant protein D: literature review

N.A. Maslatsov, K.Yu. Nikolaev

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –  
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia*

### Abstract

Surfactant protein D (SP-D), traditionally considered in the literature as a marker of acute and chronic bronchopulmonary diseases, is also associated with cardiometabolic disorders. Both from the standpoint of molecular mechanisms of action and in terms of the few available clinical studies, the cardiometabolic effects of SP-D remain poorly understood. At the same time, given the relevance of atherosclerosis and metabolic disorders, scientific interest in SP-D remains high. SP-D indirectly promotes the secretion of tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), exerting a proinflammatory effect, and by binding to lipids, affects atherogenesis. The purpose of the literature review was to systematize modern knowledge about SP-D as a promising marker of cardiometabolic disorders. The article highlights the results of recent studies that allow us to clarify and supplement the already known mechanisms of action of SP-D, as well as to determine the role of SP-D in atherogenesis and metabolic disorders. The search for relevant information on the topic of the article was performed in the search engines PubMed, Google Scholar, and in the scientific electronic library eLibrary.ru. The search depth was 35 years: from 1990 to 2025. Full-text original scientific articles, open-access literature reviews in English and Russian were selected that corresponded to the stated topic. The following tags were used for the search in English and in Russian: «SP-D», «Surfactant protein D» including in combination with the following tags «Atherosclerosis», «Atherosclerotic plaque», «Coronary artery disease», «Peripheral artery disease», «Dyslipidemia», «Metabolic Disorders», «Hypertension», «Diabetes», «Obesity». A total of 40 foreign and domestic publications were subjected to critical analysis. A literature review demonstrated the potential role of SP-D as a cardiometabolic marker and a marker of cardiovascular prognosis in patients with coronary heart disease (CHD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes mellitus type 2 (T2DM), obesity, peripheral artery disease (PAD) and in hemodialysis patients.

**Keywords:** surfactant proteins, SP-D, SFTPD, atherosclerosis, metabolic disorders, promising biomarkers

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The research was performed within the framework of the budget topic under the State Task № FWNR-2024-0004.

**Contribution of the authors.** Maslatsov N.A. – search and preparation of material on the topic of the article, analysis, data processing, systematization and design of the article. Nikolaev K.Yu. – analysis of the problems of the article, critical assessment of the scientific interpretation of the data obtained.

**Correspondence.** Nikolaev K.Yu., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

**Citation.** Maslatsov N.A., Nikolaev K.Yu. Cardiometabolic effects of surfactant protein D: literature review. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (4); 420–428. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-420-428

### Введение

Длительное время белок сурфактанта D (SP-D) расценивался с позиций агента, модулирующего реакции неспецифического иммунитета в легких, и надежного биомаркера острых и хронических легочных воспалительных заболеваний. SP-D наиболее изучен при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1, 2]. Несмотря на то что SP-D преимущественно продуцируется альвеолоцитами типа II в легких, он также был обнаружен и в других органах. Противовоспалительный эффект SP-D в первую

очередь был изучен в отношении микроорганизмов: SP-D принимает участие в их агрегации, опсонизации, а также в фагоцитозе. SP-D способен связываться с эпителиальными клетками, фиброцитами, а также с лейкоцитами, гладкомышечными клетками (ГМК) и другими типами клеток. Изменения локальной экспрессии SP-D, а также его генетическая вариативность были выявлены при различных нозологиях: патологии головного мозга, кожи, кишечника, кожи и крупных артерий, а также ревматоидном артрите и сахарном диабете (СД). Многие опосредованные SP-D клеточные влияния остаются по сей день малоизученными, среди них эффекты SP-D



на обмен липидов, сосудистое воспаление и атерогенез в целом [1], что бесспорно формирует заинтересованность среди исследователей в изучении кардиометаболических эффектов SP-D.

Поиск актуальной информации по теме статьи выполнен в поисковых системах PubMed, Google Scholar, а также в научной электронной библиотеке eLibrary.ru. Глубина поиска составила 35 лет: с 1990 по 2025 г. Отбирались соответствующие заявленной теме полнотекстовые оригинальные научные статьи, литературные обзоры в открытом доступе на английском и на русском языках. Для поиска использовались следующие теги: на английском языке — «SP-D», «Surfactant protein D», в том числе в комбинации со следующими тегами: «Atherosclerosis», «Atherosclerotic plaque», «Coronary artery disease», «Peripheral artery disease», «Dyslipidemia», «Metabolic Disorders», «Hypertension», «Diabetes», «Obesity», и на русском языке — «Белок сурфактанта D» в комбинации со следующими тегами: «Атеросклероз», «Атеросклеротическая бляшка», «Ишемическая болезнь сердца», «Заболевание артерий нижних конечностей», «Дислипидемия», «Метаболический синдром», «Ожирение», «Сахарный диабет». В общей сложности критическому анализу подверглись 40 зарубежных и отечественных публикаций.

### Структура и функции SP-D

Легочной сурфактант — это мультимолекулярный комплекс, состоящий из преобладающей фосфолипидной и холестериновой части и сурфактантных белков. Белки сурфактанта подразделяются на высокомолекулярные гидрофильные белки SP-A, SP-D, а также на низкомолекулярные и нетипичные липофильные белки сурфактанта — SP-B и белок сурфактанта С, необходимый для поддержания биофизических свойств сурфактанта [1].

SP-D относится к семейству белков коллагенов — коллагенсодержащий С-тип (кальций-зависимый) лектинов. Коллектины способны взаимодействовать с широким спектром микроорганизмов, тем самым являются важным звеном врожденного иммунитета. Лектиновый путь активирует систему комплемента, что приводит к опсонизации микроорганизмов. Подавляя или усиливая высвобождение провоспалительных цитокинов, коллектины играют двойную биологическую роль. Данный механизм дифференцированного взаимодействия коллектинов

обусловлен работой коллагеноподобного домена и лектинового домена С-типа. Взаимодействие данных доменов с соответствующими клеточными рецепторами может приводить к активации как провоспалительных, так и противовоспалительных сигнальных путей. Белок сурфактанта А также относится к коллектинам, поэтому характер экспрессии у SP-A в тканях схож с таковым у SP-D, а функционально SP-A частично перекрывает эффекты SP-D [3].

Сурфактантный белок D помимо легких ассоциирован с люминальной поверхностью респираторного, желудочно-кишечного и репродуктивного трактов, а также экспрессируется в уротелии, эндотелиоцитах и в эпителии желез [1, 2]. SP-D имеет несколько изоформ: додекамерная является преобладающей, имеет молекулярную массу 520 кДа и обладает противовоспалительным эффектом. При проведении бронхоальвеолярного лаважа у здоровых лиц в смывах помимо додекамерной изоформы SP-D присутствуют и другие: «пушистый» шар (fuzzy ball), а также тримерные, димерные и мономерные изоформы [4–6]. Соотношение высокомолекулярных изоформ к низкомолекулярным в первую очередь зависит от концентрации SP-D — низкие концентрации белка способствуют распаду мультимерной изоформы до тримеров. В очаге воспаления додекамерная форма также может распадаться на тримерную или мономерную изоформы, обладающие провоспалительными свойствами [1, 4]. Существование разных изоформ SP-D объясняет его возможность выполнять функцию как про-, так и противовоспалительного агента в том числе и в сосудистой стенке. Таким образом, важно отметить, что за изменениями изоформы SP-D стоит переключение его потенциальных биологических ролей [7].

Отдельные структуры белка сурфактанта D могут проходить биохимическую модификацию под воздействием следующих основных механизмов [1]:

гликозилирование — SP-D может претерпевать О-опосредованное гликозилирование треонина 11, данная модификация является типичной для тримерной изоформы SP-D;

нитрозирование — два цистеина N-терминальной области в положениях 15 и 20 участвуют в мультимеризации SP-D, образуя S-нитрозотиол белка сурфактанта D при участии синтазы оксида азота. Концентрация данной модификации SP-D увеличивается при воспалении, а ее синтез приводит к распаду мультимеров SP-D;



окислительное повреждение — активные формы кислорода в том числе пероксинитрит способствуют снижению агрегации лиганда SP-D. Нейтрофильная миелопероксидаза также вызывает окислительное повреждение SP-D;

протеолитическая деградация — SP-D под действием эластаз, катепсина G, протеазы 3 и матриксной металлопротеиназы 9 может претерпевать различные типы протеолитической деградации, что в итоге приводит к образованию продуктов распада молекулярной массой менее 30 кДа.

SP-D, функционируя как растворимый рецептор распознавания, связывает молекулярные структуры, ассоциированные с патогенами и повреждениями [8]. SP-D участвует в опсонизации бактерий, вирусов, грибов и гельминтов, а также в агрегации аллергенов, абиотических, в том числе твердых частиц, и апоптотического материала. SP-D усиливает их распознавание макрофагами и клиренс, выполняя роль лиганда, регулирующего экспрессию рецепторов иммунокомпетентных клеток, распознающих патогены [9–14]. При исследовании альвеолярных макрофагов крыс продемонстрировано присутствие SP-D не в органеллах, участвующих в биосинтезе, а во внутриклеточных структурах, что указывает на то, что SP-D не синтезируется воспалительными клетками, а захватывается эндоцитозом [15].

Уровни циркулирующего SP-D ассоциируются с развитием, прогрессированием, тяжестью многих легочных заболеваний, в том числе с ХОБЛ, бронхиальной астмой (БА), респираторным дистресс-синдромом (РДС), а также со смертностью у пациентов с ХОБЛ, идиопатическим легочным фиброзом и ОРДС. Генетические или фенотипические альтерации SP-D ассоциированы с ХОБЛ, БА, РДС, бронхолегочной дисплазией, внебольничной пневмонией, вирусной инфекцией, а также легочным повреждением при искусственной вентиляции легких [1]. Несколько исследований показало, что уровни SP-D снижаются при различных моделях острого повреждения легких [16–19].

Нередко ассоциации между циркулирующим белком сурфактанта D и экстрапульмональной патологией связаны с ее легочными проявлениями или с уже предсуществующим заболеванием легких. Характер иммуномодулирующего действия SP-D как ответ на воспаление в легких, так и связанного с экстрапульмональными эффектами SP-D един, однако при атеросклерозе,

метаболических нарушениях были выявлены уникальные внелегочные эффекты SP-D [1].

## Рецепторы SP-D

SP-D оказывает свои эффекты путем модуляции иммунного ответа через клеточные рецепторы. Идентификация SP-D рецепторов важна для понимания его иммунорегуляторной и гомеостатической функции в различных типах клеток. Найдены рецепторы-кандидаты SP-D, однако клеточные эффекты SP-D, опосредованные некоторыми типами рецепторов, до сих пор не установлены [1].

К рецепторам-кандидатам SP-D относятся [1, 13, 20]:

кластер дифференцировки 14 (CD14) / Толл-подобный рецептор (TLR) / фактор миелоидной дифференцировки 2: SP-D взаимодействует с гликозилированным CD14 через лектиновый домен С-типа кальций-зависимым путем и подавляет связывание с липополисахаридами. Кроме того, для SP-D была установлена аллерген-индуцированная активация макрофагов и дендритных клеток через подавление CD14/TLR сигнального пути;

сигнальный регуляторный белок- $\alpha$  (SiRP- $\alpha$ ) / кальретикулин / кластер дифференцировки 91 (CD91): свободный SP-D способен связываться с клеточным рецептором SiRP- $\alpha$  через лектиновый домен С-типа, что приводит к предотвращению активации мононуклеаров и снижению секреции провоспалительных цитокинов через фосфо-p38 сигнальный путь;

иммуноглобулино-подобный рецептор, ассоциированный с лейкоцитами, тип 1 (LAIr-1): LAIr-1 экспрессируется на большинстве иммунных клеток и является подавляющим SP-D рецептором. Взаимодействие SP-D с LAIr-1 нейтрофилов приводит к снижению передачи сигналов от активных форм кислорода;

Fc-рецептор  $\gamma$ II (Fc $\gamma$ RII) / кластер дифференцировки 32 (CD32): связывание SP-D с рецептором Fc $\gamma$ RII на поверхности эозинофилов впервые выявлено с помощью проточной цитофлуориметрии. Продemonстрировано, что SP-D подавляет дегрануляцию эозинофильного катионного белка эозинофилами [21];

Natural cytotoxicity triggering receptor 1 (NKp46): естественные киллеры опосредуют провоспалительные эффекты SP-D через гликозилированный мембранный рецептор NKp46. SP-D связывается

с данным рецептором, что приводит к секреции ИФН- $\gamma$ , способствующего активации макрофагов;

рецептор, сопряженный с G-белком 116 (GPR116): мыши с дефицитом GPR116 фенотипически схожи с мышами с дефицитом гена, кодирующего SP-D (SFTPD), это сходство проявляется гипертрофией альвеолоцитов II типа, снижение захвата ими сурфактанта, а также увеличением числа пенистых макрофагов и повышенная экспрессия гена матриксной металлопротеиназы-12;

уроплакин 1a (UP1a): SP-D напрямую связывается с богатым гликанами и маннозой UP1a и тем самым подавляет адгезию и снижает цитотоксичность уропатогенных штаммов *Escherichia coli* в уротелии мочевого пузыря;

рецептор эпидермального фактора роста (EGFR): SP-D подавляет пролиферацию и миграцию двух линий эпителиальных клеток аденокарциномы легких, ингибируя EGF-сигнальный путь путем прямого связывания с EGFR;

рецептор, ассоциированный с остеокластами (OSCAR): рецептор OSCAR экспрессируется несущими C-С хемокиновый рецептор типа 2 воспалительными моноцитами и макрофагами. Взаимодействие данного рецептора с мультимерным (cruciform) SP-D приводит к провоспалительному ответу. Изомер SP-D fuzzy ball также способен взаимодействовать с рецепторами OSCAR макрофагов, несущих C-С хемокиновые рецепторы типа 2. Эндцитоз данного комплекса в легочных макрофагах приводит к высвобождению ФНО- $\alpha$  и последующей воспалительной реакции [22]. OSCAR был выявлен исследователями в эндотелиальных клетках, дендритных клетках и остеокластах [23].

### Влияния SP-D на атерогенез

На ранних этапах атерогенеза гиперхолестеринемия способствует накоплению частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в субэндотелиальном пространстве. Накопление ЛПНП в сосудистой стенке приводит к воспалительному ответу и, как следствие, к окислительной модификации ЛПНП и усилению экспрессии различных молекул адгезии лейкоцитов, экспрессируемых на поверхности эндотелиоцитов [24]. Модифицированные окисленные ЛПНП способствуют активации иммунных клеток, в том числе НК-клеток, нейтрофилов, макрофагов, моноцитов. Активация механизмов врожденного иммунитета способ-

ствует высвобождению таких цитокинов, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ . Провоспалительные цитокины, включая ФНО- $\alpha$ , стимулируют трансмиграцию моноцитов через слой эндотелиальных клеток в интиму. ФНО- $\alpha$  также стимулирует транслокацию окисленных ЛПНП из просвета артерии в субэндотелиальное пространство и таким образом способствует атерогенезу [7]. Активированные макрофаги поглощают окисленные ЛПНП, что в итоге приводит к их трансформации в пенистые клетки, продуцирующие ИЛ-1, ИЛ-6, интерлейкин-8 (ИЛ-8) и ФНО- $\alpha$ . При этом и сам ФНО- $\alpha$  способствует дифференцировке моноцитов в пенистые макрофаги. Вышеперечисленные цитокины активируют пролиферацию и стимулируют миграцию сосудистых ГМК для стабилизации растущей атеросклеротической бляшки [24].

Эффекты SP-D на атерогенез на модели мышей включают [1]:

- снижение уровней общего холестерина и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [25];

- индукцию OSCAR-сигнального пути *in vivo* [25];

- снижение пролиферации макрофагов в стенке сосуда;

- увеличение числа циркулирующих моноцитов;

- уменьшение числа гладкомышечных клеток в атеросклеротических бляшках.

Протеолитическая модификация эндотелиального SP-D приводит к образованию неолигомерных форм SP-D [25], которые участвуют в липидном обмене, связываясь с окисленными ЛПНП, ЛПНП и ЛПВП [26]. SP-D влияет на активность воспаления, снижая концентрацию ЛПВП и триглицеридов и повышая показатели ФНО- $\alpha$  [25]. Частицы ЛПВП уменьшают рекрутирование моноцитов за счет ингибирования молекул эндотелиальной адгезии и локальных хемотаксических факторов. Известно, что ЛПВП способны предотвращать окисление ЛПНП активными формами кислорода в интиму артерий, а также изолируют продукты окисления ЛПНП и опосредуют обратный транспорт холестерина из макрофагов, предотвращая образование богатых липидами пенистых клеток [24]. На модели атеросклероза, индуцированной диетой, у мышей C57BL/6 дефицит SFTPD обеспечивал протективное воздействие [25].

При атерогенезе воспаление, ассоциированное с ФНО- $\alpha$ , усиливает экспрессию эндотелиального SP-D. Циркулирующий SP-D в свою очередь стимулирует липополисахарид-индуцированную

секрецию ФНО- $\alpha$  воспалительными моноцитами CCR2+ посредством OSCAR-рецептора [7, 27]. OSCAR-рецептор экспрессируется в клетках, участвующих в атерогенезе, включая моноциты, нейтрофилы, дендритные и эндотелиальные клетки [1]. Экспрессия SP-D и рецептора OSCAR обнаружена в интиме и меди атеросклеротических бляшек, а также выявлена при исследовании атером в аорте, что дополнительно указывает на значимость данного взаимодействия в аспекте атерогенеза [22, 25]. Исследователи считают, что комплекс OSCAR-SP-D может служить перспективной терапевтической мишенью для лечения хронических воспалительных легочных заболеваний, а также иных патологий, связанных с избыточным накоплением SP-D в тканях, инфльтрацией воспалительными моноцитами и усиленной продукцией ФНО- $\alpha$  [22].

Несмотря на ожирение и инсулинорезистентность у мышей нокаут аполипопротеин Е (ApoE) и без SP-D темпы прогрессирования атеросклероза снижались. Помимо этого наблюдалось уменьшение накопления макрофагов и их пролиферации в атеросклеротических бляшках, снижение уровня ИЛ-6 в плазме, а также снижение количества моноцитов и нейтрофилов в крови. Эти данные свидетельствуют о возможной прямой роли SP-D в патогенезе атеросклероза, вероятно, через цитокиновый путь ИЛ-6 [24].

SP-D может модифицировать липополисахарид-индуцированное воспаление внутри ГМК коронарных артерий, подавляя провоспалительный ИЛ-8, оказывая локальное протективное действие [7]. ФНО- $\alpha$  усиливает экспрессию SP-D в эндотелии и гладкомышечных клетках коронарных артерий [25, 28, 29]. Дефицит SP-D у ApoE нокаут мышей способствовал более активной трансмиграции ГМК в очаг атеросклероза, усиливая стабильность атеросклеротической бляшки [24].

Таким образом, SP-D *in vitro* участвует в сосудистом воспалении, выполняя двойную роль. С одной стороны, SP-D выполняет противовоспалительную роль, снижая как локальное, так и системное воспаление. SP-D через LAIR1-рецептор подавляет образование активных форм кислорода, хотя и не исключено, что индуцирует формирование пенистых клеток через этот же рецептор. С другой стороны, SP-D оказывает провоспалительный эффект, способствуя секреции ФНО- $\alpha$  через C-С хемокиновые рецепторы 2 типа моноцитов и увеличивая секрецию ИФН- $\gamma$  естественными киллерами (НК-клет-

ками). Результатом вышеуказанных влияний является ускорение процессов атерогенеза — накопление пенистых клеток и холестерина в атеросклеротической бляшке. Исследования *in vivo* подтверждают проатерогенную роль SP-D [7].

Показано, что уровень SP-D в крови увеличивается при сердечно-сосудистых заболеваниях [30, 31]. Значения белка сурфактанта D ассоциированы с толщиной интимы-меди, коронарной кальцификацией и смертностью — как общей, так и от сердечно-сосудистой патологии [7]. В когорте, состоящей из 1843 пациентов 40–75 лет, страдающих ХОБЛ (II–IV стадии по критериям GOLD), для SP-D была выявлена связь с общей смертностью [32]. М.С. Williams et al., используя данные этой же когорты, выявили, что циркулирующий белок сурфактанта D коррелирует с коронарным кальцием по Агатстону [33]. В исследовании J. Hill et al. обследовано 806 пациентов из Ванкуверской когорты, которым ранее по показаниям была выполнена селективная коронароангиография. Для них была определена прямая связь между SP-D сыворотки и смертностью, а весь спектр рисков становился более предсказуемым при учете SP-D в мультимаркерном анализе. Дополнительно была обнаружена положительная корреляционная связь между SP-D и трехсосудистым поражением коронарных артерий [28–31]. У пациентов на программном гемодиализе SP-D может служить потенциальным маркером атеросклероза, так как его показатели в исследовании напрямую связаны с толщиной комплекса интимы-меди каротидных артерий и коронарным кальциозом [34].

По мнению С. Banfi et al., незрелый SP-B и SP-D могут использоваться у лиц с СД 2 типа как предикторы коронарной болезни сердца [35]. В исследовании Y. Otaki et al., и соавторов были проанализированы данные 364 пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей, которые впервые поступили в клинику для прохождения эндоваскулярного лечения. Высокие значения SP-D сыворотки у пациентов были связаны с более тяжелым течением атеросклероза нижних конечностей при оценке по Фонтену. Также авторы выявили, что уровень циркулирующего SP-D у пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей связан как с большими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, так и с большими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, включая события при заболевании периферических артерий. По мнению авторов, циркулирующий SP-D может

быть потенциальной терапевтической мишенью и полезным маркером клинических исходов в особенности для динамического наблюдения пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей [27–31].

### SP-D и метаболические нарушения

Воздействуя на адипо- и эндотелиоциты, SP-D тесно связан с метаболическими нарушениями [1]. В рамках исследования GEMINAKAR из базы Датского Регистра Близнецов были проанализированы данные 1476 близнецов в возрасте от 18 до 67 лет, не имеющих ранее выявленных сердечно-сосудистых заболеваний и СД. G.L. Sorensen et al. выявили, что сывороточный SP-D у мужчин обратно коррелирует с массой тела и окружностью талии, а связь с индексом массы тела (ИМТ) была продемонстрирована независимо от пола [36]. J.M. Fernández-Real и коллеги в работе, охватывающей четыре когорты участников, установили, что метаболические показатели (концентрация глюкозы в крови как натощак, так и после углеводной нагрузки, ИМТ, уровень артериального давления) были связаны со значениями SP-D в плазме. Показатели SP-D в сыворотке уменьшались при снижении массы тела. Также было продемонстрировано, что у лиц с СД 2 типа уровни SP-D в плазме были значимо ниже, чем у участников из контрольной группы без нарушений углеводного обмена [37]. В ходе исследования под руководством Lpez-Sano и коллег были получены иные результаты: обнаружено увеличение уровня SP-D в плазме крови у лиц с ожирением и диагностированным СД 2 типа по сравнению с пациентами из контрольной группы с ожирением, но без СД [38]. F.J. Ortega et al. выявили, что в жировой ткани у пациентов с увеличенным ИМТ уменьшается экспрессия SP-D. Также в исследовании показано, что SFTPD экспрессируется в адипоцитах. Вне зависимости от наличия СД 2 типа у лиц с ожирением экспрессия SFTPD в периферической жировой ткани и ткани сальника была снижена в сравнении с группой контроля. Показатели SP-D в сальнике были обратно связаны с несколькими метаболическими параметрами: уровнем глюкозы натощак, окружностью талии, ИМТ, индексом жировой массы и диастолическим артериальным давлением. Более того, возможное влияние SP-D на толерантность к глюкозе в жировой ткани подчеркивает наличие положительной корреляционной связи SP-D с экспрессией

субстрата инсулинового рецептора-1 и синтазы жирных кислот [39]. Связь между дефицитом SFTPD и ожирением была выявлена в нескольких самостоятельных исследованиях [24,36,40]. У мышей с дефицитом SFTPD, по данным Y. Hirano et al., была выявлена относительная инсулинорезистентность [24].

### Заключение

SP-D, являясь участником механизмов врожденного иммунитета, с практической точки зрения представляет интерес не только в качестве маркера легочного повреждения, но и в качестве кардиометаболического маркера у пациентов с ИБС, ХОБЛ, СД 2 типа, ожирением, заболеванием артерий нижних конечностей, у пациентов на гемодиализе, но и, возможно, в общей популяции. SP-D может инициировать ранние этапы воспаления в атеросклеротической бляшке и способствует ускорению процессов атерогенеза. SP-D, возможно, влияет на формирование нестабильных атеросклеротической бляшек, увеличивая риски их разрыва. В представленном обзоре продемонстрирована связь циркулирующего SP-D с развитием и прогрессированием атеросклероза, а также установлена связь SP-D с ожирением и сахарным диабетом, но характер этой связи в исследованиях оказался противоречивым. Так или иначе с позиций патофизиологии молекула белка сурфактанта D стоит на пересечении трех детерминант: воспаление, ожирение и инсулинорезистентность. Вопрос использования фармацевтических средств, мишенью для которых является SP-D, его рецепторы и сигнальные пути, остается дискуссионным.

### Список литературы / References

1. Sorensen G.L. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases. *Front. Med. (Lausanne)*, 2018; 5: 18. doi: 10.3389/fmed.2018.00018
2. Николаев К.Ю., Харламова О.С., Косарев И.А., Дадашова Н.Ф., Лапицкая Я.К. Белки сурфактанта SP-A, SP-D и конвенциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний человека. *Сиб. науч. мед. журн.*, 2023; 43 (3): 28–38.
3. Nikolaev K.Yu., Kharlamova O.S., Kosarev I.A., Dadashova N.F., Lapitskaya Ya.K. SP-A and SP-D surfactant proteins and conventional risk factors for chronic non-infectious human diseases. *Siberian Scientific Medical Journal*, 2023; 43 (3): 28–38. (In Russ.). doi: 10.18699/SSMJ20230303
4. Yasmin H., Kishore U. Biological activities of SP-A and SP-D against extracellular and intracellular pathogens.



- In: The Collectin Protein Family and Its Multiple Biological Activities. Springer, Cham, 2021. P. 103–133. doi: 10.1007/978-3-030-67048-1\_5
5. Guo C.J., Atochina-Vasserman E.N., Abramova E., Foley J.P., Zaman A., Crouch E., Beers M.F., Savani R.C., Gow A.J. S-nitrosylation of surfactant protein-D controls inflammatory function. *PLoS Biol.*, 2008; 6(11): e266. doi: 10.1371/journal.pbio.0060266
6. Matalon S., Shrestha K., Kirk M., Waldheuser S., McDonald B., Smith K., Gao Z., Belaaouaj A., Crouch E.C. Modification of surfactant protein D by reactive oxygen-nitrogen intermediates is accompanied by loss of aggregating activity, *in vitro* and *in vivo*. *FASEB J.*, 2009; 23 (5): 1415–1430. doi: 10.1096/fj.08-120568
7. Arroyo R., Martin-Gonzalez A., Echaide M., Jain A., Brondyk W.H., Rosenbaum J., Moreno-Herrero F., Pérez-Gil J. Supramolecular assembly of human pulmonary surfactant protein SP-D. *J Mol Biol.*, 2018; 430 (10): 1495–1509. doi: 10.1016/j.jmb.2018.03.027
8. Colmorton K.B., Nexoe A.B., Sorensen G.L. The Dual Role of Surfactant Protein-D in Vascular Inflammation and Development of Cardiovascular Disease. *Front. Immunol.*, 2019; 10: 2264. doi: 10.3389/fimmu.2019.02264
9. Wright J.R. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. *J. Clin. Invest.*, 2003; 111(10): 1453–1455. doi: 10.1172/JCI18650
10. Erpenbeck V.J., Malherbe D.C., Sommer S., Schmiedl A., Steinhilber W., Ghio A.J., Krug N., Wright J.R., Hohlfeld J.M. Surfactant protein D increases phagocytosis and aggregation of pollen-allergen starch granules. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2005; 288 (4): L692–L698. doi: 10.1152/ajplung.00362.2004
11. Winkler C., Huper K., Wedekind A.C., Rochlitz S., Hartwig C., Muller M., Braun A., Krug N., Hohlfeld J.M., Erpenbeck V.J. Surfactant protein D modulates pulmonary clearance of pollen starch granules. *Exp. Lung. Res.*, 2010; 36 (9): 522–530. doi:10.3109/01902141003790148
12. Palaniyar N., Clark H., Nadesalingam J., Hawgood S., Reid K.B. Surfactant protein D binds genomic DNA and apoptotic cells, and enhances their clearance, *in vivo*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003; 1010: 471–475. doi: 10.1196/annals.1299.085
13. Kendall M., Ding P., Mackay R.M., Deb R., McKen-zie Z., Kendall K., Madsen J., Clark H. Surfactant protein D (SP-D) alters cellular uptake of particles and nanoparticles. *Nanotoxicology*, 2013; 7 (5): 963–973. doi: 10.3109/17435390
14. Nayak A., Dodagatta-Marri E., Tsolaki A.G., Kishore U. An insight into the diverse roles of surfactant proteins, SP-A and SP-D in innate and adaptive immunity. *Front. Immunol.*, 2012; 3: 131. doi: 10.3389/fimmu.2012.00131
15. Wright J.R. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat. Rev. Immunol.*, 2005; 5 (1): 58–68. doi: 10.1038/nri1528
16. Voorhout W.F., Veenendaal T., Kuroki Y., Ogasawara Y., van Golde L.M., Geuze H.J. Immunocytochemical localization of surfactant protein D (SP-D) in type II cells, Clara cells, and alveolar macrophages of rat lung. *J. Histochem. Cytochem.*, 1992; 40 (10): 1589–1597. doi: 10.1177/40.10.1527377
17. Gotts J.E., Chun L., Abbott J., Fang X., Takasaka N., Nishimura S.L., Springer M.L., Schick S.F., Calfee C.S., Matthay M.A. Cigarette smoke exposure worsens acute lung injury in antibiotic-treated bacterial pneumonia in mice. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2018; 315 (1): L25–L40. doi: 10.1152/ajplung.00405.2017
18. Jin H., Ciechanowicz A.K., Kaplan A.R., Wang L., Zhang P.X., Lu Y.C., Tobin R.E., Tobin B.A., Cohn L., Zeiss C.J., Lee P.J., Bruscia E.M., Krause D.S. Surfactant protein C dampens inflammation by decreasing JAK/STAT activation during lung repair. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2018; 314 (5): L882–L892. doi: 10.1152/ajplung.00418.2017
19. Jubinville É., Routhier J., Maranda-Robitaille M., Pineault M., Milad N., Talbot M., Beaulieu M.J., Aubin S., Paré M.É., Laplante M., Morissette M.C. Pharmacological activation of liver X receptor during cigarette smoke exposure adversely affects alveolar macrophages and pulmonary surfactant homeostasis. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2019; 316 (4): L669–L678. doi: 10.1152/ajplung.00482.2018
20. Schwingshackl A., Lopez B., Teng B., Luellen C., Lesage F., Belperio J., Olcese R., Waters C.M. Hyperoxia treatment of TREK-1/TREK-2/TRAAK-deficient mice is associated with a reduction in surfactant proteins. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2017; 313 (6): L1030–L1046. doi: 10.1152/ajplung.00121.2017
21. Jakel A., Qaseem A.S., Kishore U., Sim R.B. Ligands and receptors of lung surfactant proteins SP-A and SP-D. *Front. Biosci. (Landmark ed.)*, 2013; 18: 1129–1140. doi: 10.2741/4168
22. von Bredow C., Hartl D., Schmid K., Schabaz F., Brack E., Reinhardt D., Griesse M. Surfactant protein D regulates chemotaxis and degranulation of human eosinophils. *Clin. Exp. Allergy*, 2006; 36: 1566–1574. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02598.x
23. Barrow A.D., Palarasah Y., Bugatti M., Holehouse A.S., Byers D.E., Holtzman M.J., Vermi W., Skjødtt K., Crouch E., Colonna M. OSCAR is a receptor for surfactant protein D that activates TNF-alpha release from human CCR2+ inflammatory monocytes. *J. Immunol.*, 2015; 94 (7): 3317–3326. doi: 10.4049/jimmunol.1402289
24. Nemeth K., Schoppet M., Al-Fakhri N., Helas S., Jessberger R., Hofbauer L.C., Goettsch C. The role of osteoclast-associated receptor in osteoimmunology. *J. Immunol.*, 2011; 186 (1): 13–18. doi: 10.4049/jimmunol.1002483
25. Hirano Y., Choi A., Tsuruta M., Jaw J.E., Oh Y., Ngan D., Moritani K., Chen Y.R., Tam S., Li Y., Vasilescu D.M., Hogg J.C., Francis G., Bernatchez P., Man S.P., Sin D.D. Surfactant protein-D deficiency suppresses systemic inflammation and reduces atherosclerosis in ApoE knockout mice. *Cardiovasc. Res.*, 2017; 113 (10): 1208–1218. doi: 10.1093/cvr/cvx067
26. Sorensen G.L., Madsen J., Kejlum K., Tornøe I., Nielsen O., Townsend P., Poulain F., Nielsen C.H., Reid K.B., Hawgood S., Falk E., Holmskov U. Surfactant protein D is proatherogenic in mice. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2006; 290 (6): H2286–H2294. doi: 10.1152/ajpheart.01105.2005
27. Sorensen G.L., Hoegh S.V., Leth-Larsen R., Thomsen T.H., Floridon C., Smith K., Kejlum K., Tornøe I., Crouch E.C., Holmskov U. Multimeric and trimeric subunit SP-D are interconvertible structures with distinct ligand interaction. *Mol. Immunol.*, 2009; 46 (15): 3060–3069. doi: 10.1016/j.molimm.2009.06.005



28. Otaki Y., Watanabe T., Takahashi H., Sugai T., Yokoyama M., Nishiyama S., Arimoto T., Shishido T., Miyamoto T., Yamanaka T., Kubota I., Watanabe M. Circulating Surfactant Protein-D Is Associated With Clinical Outcomes in Peripheral Artery Disease Patients Following Endovascular Therapy. *Circ. J.*, 2018; 82 (7): 1926–1934. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1446
29. Snyder G.D., Oberley-Deegan R.E., Goss K.L., Romig-Martin S.A., Stoll L.L., Snyder J.M., Weintraub N.L. Surfactant protein D is expressed and modulates inflammatory responses in human coronary artery smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2008; 294 (5): H2053–H2059. doi: 10.1152/ajpheart.91529.2007
30. Lee M.Y., Sorensen G.L., Holmskov U., Vanhoutte P.M. The presence and activity of SP-D in porcine coronary endothelial cells depend on Akt/PI(3)K, Erk and nitric oxide and decrease after multiple passaging. *Mol. Immunol.*, 2008; 46 (6): 1050–1057. doi: 10.1016/j.molimm.2008.09.027
31. Hill J., Heslop C., Man S.F., Frohlich J., Connert J.E., Anthonisen N.R., Wise R.A., Tashkin D.P., Sin D.D. Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality. *Eur. Heart. J.*, 2011; 32 (15): 1918–1925. doi: 10.1093/eurheartj/ehr124
32. Hu F., Liang W., Ren Z., Wang G., Ding G. Surfactant protein D inhibits lipopolysaccharide-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in human renal tubular epithelial cells: implication for tubulointerstitial fibrosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2012; 167 (3): 514–522. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04521.x
33. Celli B.R., Locantore N., Yates J., Tal-Singer R., Miller B.E., Bakke P., Calverley P., Coxson H., Crim C., Edwards L.D., Lomas D.A., Duvoix A., MacNee W., Rennard S., Silverman E., Vestbo J., Wouters E., Agustí A. ECLIPSE Investigators. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2012; 185 (10): 1065–1072. doi: 10.1164/rccm.201110-1792OC
34. Williams M.C., Murchison J.T., Edwards L.D., Agustí A., Bakke P., Calverley P.M., Celli B., Coxson H.O., Crim C., Lomas D.A., Miller B.E., Rennard S., Silverman E.K., Tal-Singer R., Vestbo J., Wouters E., Yates J.C., van Beek E.J., Newby D.E., MacNee W. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax*, 2014; 69 (8): 718–723. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203151
35. Hu F., Zhong Q., Gong J., Qin Y., Cui L., Yuan H. Serum surfactant protein D is associated with atherosclerosis of the carotid artery in patients on maintenance hemodialysis. *Clin. Lab.*, 2016; 62 (1–2): 97–104. doi: 10.7754/clin.lab.2015.150536
36. Banfi C., Piarulli F., Ragazzi E., Ghilardi S., Greco A., Lapolla A., Sartore G. Immature Surfactant Protein Type B and Surfactant Protein Type D Correlate with Coronary Heart Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Life (Basel)*, 2024; 14 (7): 886. doi: 10.3390/life14070886
37. Sorensen G.L., Hjelmborg J.V., Leth-Larsen R., Schmidt V., Fenger M., Poulain F., Hawgood S., Sørensen T.I., Kyvik K.O., Holmskov U. Surfactant protein D of the innate immune defence is inversely associated with human obesity and SP-D deficiency infers increased body weight in mice. *Scand. J. Immunol.*, 2006; 64 (6): 633–638. doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.01853.x
38. Fernández-Real J.M., Valdes S., Manco M., Chico B., Botas P., Campo A., Casamitjana R., Delgado E., Salvador J., Fruhbeck G., Mingrone G., Ricart W. Surfactant protein D, a marker of lung innate immunity, is positively associated with insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2010; 33 (4): 847–853. doi: 10.2337/dc09-0542 33:847–53. 10.2337/dc09-0542
39. López-Cano C., Lecube A., Garcia-Ramirez M., Munoz X., Sanchez E., Seminario A., Hernández M., Ciudin A., Gutiérrez L., Hernández C., Simó R. Serum surfactant protein D as a biomarker for measuring lung involvement in obese patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2017; 102 (11): 4109–4116. doi: 10.1210/jc.2017-00913
40. Ortega F.J., Pueyo N., Moreno-Navarrete J.M., Sabater M., Rodriguez-Hermosa J.I., Ricart W., Tinahones F.J., Fernández-Real J.M. The lung innate immune gene surfactant protein-D is expressed in adipose tissue and linked to obesity status. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2013; 37 (12): 1532–1538. doi: 10.1038/ijo.2013.23
41. Stidsen J.V., Khoroshi R., Rahbek M.K., Kirketerp-Møller K.L., Hansen P.B., Bie P., Kejlving K., Mandrup S., Hawgood S., Nielsen O., Nielsen C.H., Owens T., Holmskov U., Sorensen G.L. Surfactant protein D deficiency in mice is associated with hyperphagia, altered fat deposition, insulin resistance, and increased basal endotoxemia. *PLoS One*, 2012; 7 (4): e35066. doi: 10.1371/journal.pone.0035066

#### Сведения об авторах:

**Николай Анатольевич Маслацов**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3650-621X, e-mail: maslatsoff@mail.ru

**Константин Юрьевич Николаев**, д-р. мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

#### Information about the authors:

**Nikolai A. Maslatsov**, candidate of medical sciences, researcher, laboratory of emergency therapy, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3650-621X, e-mail: maslatsoff@mail.ru

**Konstantin Yu. Nikolaev**, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Статья поступила 01.10.2025

После доработки 07.11.2025

Принята к печати 10.11.2025

Received 01.10.2025

Revision received 07.11.2025

Accepted 10.11.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-429-439

## Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей: проблемы хирургического лечения и прогноз

И. Дельфан<sup>1</sup>, Н.Г. Ложкина<sup>1, 2, 3</sup>, К.А. Кузнецов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»  
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»  
Россия, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области  
«Городская клиническая больница № 1»  
Россия, 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

### Аннотация

Заболевание периферических артерий (ЗПА) — это проявление атеросклероза, которое может поражать артерии нижних конечностей. Самым опасным осложнением является хроническая угрожающая конечности ишемия (КИК). Без реваскуляризации КИК часто приводит к утрате конечности. Однако ни открытая хирургическая реваскуляризация, ни эндоваскулярное лечение не обеспечивают долгосрочного успеха и свободы от рестеноза и неудач реваскуляризации. Цель обзора — выявить возможные предикторы неблагоприятных результатов эндоваскулярной реваскуляризации нижних конечностей и возможные стратегии их предотвращения. **Материал и методы.** Проведен систематический поиск публикаций в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLibrary за период 2020–2025 гг. Использованы ключевые слова: «критическая ишемия», «реваскуляризация», «окклюзия», «ампутация», «заболевание периферических артерий», «рестенозы». Отобрано и проанализировано 52 источника, соответствующих критериям включения. **Результаты.** В обзоре проанализированы комплексные подходы к лечению ЗПА, включая эндоваскулярные и хирургические методы реваскуляризации. Особое внимание уделено проблеме рестенозов и повторных тромботических событий. Оценена антитромботическая и липидснижающая терапия после хирургических вмешательств. **Выводы.** Персонализированный подход, включающий хирургическое и медикаментозное лечение, а также цифровые решения, являются перспективным направлением повышения эффективности лечения ЗПА и улучшения прогнозов пациентов.

**Ключевые слова:** критическая ишемия, реваскуляризация, окклюзия, ампутация, заболевание периферических артерий, рестенозы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Ложкина Н.Г., e-mail: lozhkina.n@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело внешнего финансирования.

**Для цитирования.** Дельфан И., Ложкина Н.Г., Кузнецов К.А. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей: проблемы хирургического лечения и прогноз. *Атеросклероз*, 2025; 21 (4): 429–439. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-429-439

## Obliterating atherosclerosis of the lower extremities: problems of surgical treatment and prognosis

I. Delfan<sup>1</sup>, N.G. Lozhkina<sup>1, 2, 3</sup>, K.A. Kuznetsov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State University  
1, Pirogov st., Novosibirsk, 630090, Russia

<sup>2</sup> Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine  
2, Timakova st., Novosibirsk, 630060, Russia

<sup>3</sup> City Clinical Hospital № 1  
6, Zalesskogo st., Novosibirsk, 630047, Russia

## Abstract

Peripheral artery disease is a manifestation of atherosclerosis, which can affect the arteries of the lower limbs. The most dangerous complication is chronic threatening ischemia of limbs. Without KIC revascularization often leads to limb loss. However, neither open surgical revascularization nor endovascular treatment provides long-term success and freedom from restenosis and failure of revascularization. **The aim of this literature review** is to identify possible predictors of adverse results of endovascular revascularization of the lower extremities and possible strategies for their prevention. **Materials and methods.** A systematic search of publications in PubMed, Scopus, Web of Science and eLibrary databases for the period 2020-2025 was carried out. Keywords used: «critical ischemia», «revascularization», «occlusion», «amputation», «disease of peripheral arteries», «restenosis». Selected and analyzed 56 sources that meet the inclusion criteria. **Results.** The review analysed comprehensive approaches to APL treatment, including endovascular and surgical revascularization methods. Special attention is paid to the problem of restenosis and recurrent thrombotic events. Antithrombotic and lipid-lowering therapy after surgical interventions was evaluated. **Conclusions.** A personalized approach, including surgical and medication treatments as well as digital solutions, is a promising way to improve the effectiveness of APS treatment and patient prognoses.

**Keywords:** critical ischemia, revascularization, occlusion, amputation, disease of peripheral arteries, restenosis.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Funding.** The study was not externally funded.

**Correspondence.** Lozhkina N.G., e-mail: lozhkina.n@mail.ru

**Citation.** Delfan I., Lozhkina N.G., Kuznetsov K.A. Obliterating atherosclerosis of the lower extremities: problems of surgical treatment and prognosis. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (4): 429–439. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-429-439

---

## Введение

Заболевание периферических артерий (ЗПА), или облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК), представляет собой широко распространенную и клинически значимую форму системного атеросклероза. Несмотря на широкое изучение коронарных проявлений атеросклероза, поражение периферических артерий нижних конечностей остается одной из наиболее актуальных проблем современной сосудистой медицины [1, 2]. В условиях глобального старения населения и роста заболеваемости сахарным диабетом распространенность и тяжесть ЗПА непрерывно увеличиваются, что обуславливает значительное социально-экономическое и медицинское бремя [3].

ЗПА характеризуется прогрессирующим сужением и окклюзией артерий нижних конечностей вследствие атеросклерозассоциированного хронического воспалительного процесса в сосудистой стенке, приводящего к нарушению кровоснабжения и тяжелым осложнениям, таким как критическая ишемия конечности (КИК) и ампутация. Наличие данного заболевания выступает не только локальным сосудистым нарушением, но и маркером распространенного атеросклеротического поражения, ассоциированного с повышенным риском инфаркта миокарда, инсульта и преждевременной смертности [2].

Несмотря на достижения в методах эндоваскулярного лечения, высокий процент рестенозов и развитие неоатеросклероза в стентированном сегменте артерий создают серьезные трудности в

долгосрочном контроле заболевания. Важное значение приобретает выявление факторов риска, предсказывающих прогрессирование ЗПА, а также адекватная стратификация пациентов, позволяющая оптимизировать стратегии вторичной профилактики и терапевтического вмешательства [3–5].

Данная статья посвящена обзорному анализу современных данных о патогенезе, факторах риска, клинических проявлениях и прогностических аспектах ЗПА с особым акцентом на проблеме неблагоприятного прогноза и последствий заболевания. Освещение этой темы имеет ключевое значение для разработки эффективных подходов к ранней диагностике, комплексной терапии и снижению тяжести осложнений у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

Цель данного обзора — выявить возможные предикторы неблагоприятных результатов эндоваскулярной реваскуляризации нижних конечностей и возможные стратегии их предотвращения.

### Материал и методы

Проведен систематический поиск публикаций в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLibrary за период 2020–2025 гг. Использованы ключевые слова: «критическая ишемия, реваскуляризация, окклюзия, ампутация, заболевание периферических артерий, рестенозы». Отобрано и проанализировано 56 источников, соответствующих критериям включения.

В анализ включены: оригинальные исследования, метаанализы, систематические обзоры, клинические рекомендации (ESC, ACC/AHA, Российское кардиологическое общество); публикации на английском и русском языках; статьи, содержащие данные по патогенезу, диагностике, современным фармакологическим и хирургическим методам лечения ЗПА.

Исключение составили: исследования, опубликованные до 2020 г. (за исключением фундаментальных работ и клинических рекомендаций, имеющих определяющее значение); статьи с отсутствием полной версии текста, материалы без экспертного рецензирования. Поиск проводился с использованием ключевых слов и их комбинаций: «критическая ишемия», «реваскуляризация», «окклюзия», «ампутация», «заболевание периферических артерий», «рестенозы». На этапе первичного поиска выявлено более 200 публикаций, из которых после отбора по критериям включения и исключения в

анализ включено 52 источника. Данные из отобранных статей были подвергнуты критической оценке на предмет достоверности, актуальности и клинической значимости. Обзор основан исключительно на опубликованных данных, без использования индивидуальных персональных сведений о пациентах, что исключает необходимость получения этического одобрения.

### Основная часть

#### *Некоторые звенья патогенеза атеросклероза сосудов нижних конечностей*

Патогенез атеросклероза сосудов нижних конечностей представляет собой сложный и прогрессирующий процесс, в основе которого лежат хроническое воспаление и эндотелиальная дисфункция. Процесс инициируется повреждением эндотелиальной выстилки артерий, зачастую обусловленным такими факторами риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия и гипергликемия. Данная дисфункция нарушает целостность сосудистой стенки, что создает условия для инфильтрации и накопления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в интиму. Центральную роль в последующем каскаде реакций играют окислительный (оксидативный) стресс и продукция активных форм кислорода (АФК). G. Hutchings et al. (2021) подчеркивают, что АФК являются не просто побочными продуктами, а ключевыми сигнальными молекулами, которые поддерживают течение заболевания [6]. Они запускают провоспалительный ответ, обеспечивая рекрутирование моноцитов, которые в дальнейшем дифференцируются в макрофаги. Эти макрофаги поглощают окисленные ЛПНП, трансформируясь в пенистые клетки и формируя первичные жировые полосы. С течением времени данный процесс стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что, наряду с отложением внеклеточного матрикса, способствует формированию зрелой обструктивной атеросклеротической бляшки [6].

Для стандартизации клинической оценки ОАСНК, стратификации риска пациентов и определения терапевтической тактики был разработан ряд классификационных систем. Двумя наиболее широко признанными являются классификации по Фонтену и Резерфорду, обе из которых стадируют заболевание на основе прогрессирования клинических симптомов. Основная клиническая ценность данных систем заключается в четком разграничении понятия критической ишемии ко-



нечности. Пациенты, классифицированные как III или IV стадия по Фонтену или как 4, 5, или 6 категория по Резерфорду, рассматриваются как имеющие заболевание, угрожающее потерей конечности, что является абсолютным показанием к интервенционному вмешательству для предотвращения ампутации и ключевым объектом для исследований, посвященных передовым методам лечения [6, 7].

### ***Критическая ишемия, гангрена и ампутация конечности***

Критическая ишемия конечностей является наиболее распространенной и клинически значимой формой заболевания периферических артерий и характеризуется ишемической болью в покое, незаживающими ишемическими язвами или гангреной. У пациентов с КИК часто выявляется поражение сосудов на нескольких уровнях, что приводит к недостаточному кровоснабжению тканей, не способному удовлетворить их метаболические потребности даже в покое. После установления диагноза КИК рекомендуется срочная реваскуляризация с использованием эндоваскулярных или открытых хирургических методов для сохранения конечности и поддержания ее функции. Однако выбор оптимальной стратегии лечения остается предметом споров. Анализ данных о 7900 пациентах из Vascular Quality Initiative показал, что трехлетняя выживаемость была ниже при эндоваскулярной реваскуляризации по сравнению с хирургическим вмешательством (70 % против 78 %). В исследовании CRITISCH, включавшем 1200 пациентов с КИК, не было выявлено значимых различий в уровне смертности или частоте крупных ампутаций конечности в течение года между методами реваскуляризации [8]. Аналогичные результаты получили в BASIL trial, не обнаруживший различий в долгосрочной смертности или необходимости в крупных ампутациях при сравнении эндоваскулярного и хирургического лечения [9]. Несмотря на то что первичная крупная ампутация связана с ухудшением мобильности, высокой стоимостью, риском ампутации контралатеральной конечности и неблагоприятным прогнозом, она может быть оправдана у пациентов с когнитивными расстройствами, тяжелой инвалидностью, выраженными сопутствующими заболеваниями, обширной гангреной или инфекцией [10, 11]. В общем, оптимальный подход к лечению КИК и факторы, влияющие на долгосрочные исходы, остаются спорными, а общие затраты на лече-

ние для сосудистых специалистов не до конца понятны.

### ***Эффективность реваскуляризационных процедур***

Как известно, эффективность реваскуляризационных процедур оценивается как по анатомическим, так и по гемодинамическим критериям. Важно учитывать, что техническое выполнение процедуры не всегда гарантирует клинический успех. Так, некоторые методики способны обеспечивать хороший анатомический результат (например, восстановление проходимости сосудов), но при этом не приводят к значимому улучшению кровотока или клинического состояния пациента [12].

Конечные точки реваскуляризации делятся на три категории: первичная проходимость, первичная с помощью корректирующих вмешательств и вторичная проходимость [13].

Первичная проходимость — это длительное поддержание сосуда в открытом состоянии без необходимости повторных вмешательств.

Первичная с помощью профилактических вмешательств проходимость характеризуется поддержанием проходимости за счет профилактических мероприятий, таких как медикаментозное лечение или коррективы образа жизни с целью предотвращения развития рестеноза.

Вторичная проходимость отражает время, прошедшее после первичного вмешательства, до возникновения рестеноза или повторной частичной или полной окклюзии сосуда. Этот показатель важен для долгосрочного мониторинга эффективности лечения и планирования дополнительных мероприятий.

Рестенозом называется сужение просвета более чем на 50 % или уменьшение поперечного сечения более чем на 75 % [14]. Механизм развития рестеноза до конца не ясен, он связан с реакцией сосудистых тканей на механические травмы, вызванные ангиопластикой, установкой стентов или атерэктомией. Это включает воспалительный ответ, гиперплазию интимы и увеличение внеклеточного матрикса [15]. Гиперплазия интимы — основной фактор рестеноза после установки стентов. После ангиопластики или атерэктомии рестеноз развивается за счет комплексных процессов уплотнения стенки артерии и гиперплазии интимы [16].

Современные технологии ЭВЛ включают различные методы, такие как обычная баллонная ангиопластика, криоангиопластика,



режущий баллон и медикаментозная баллонная ангиопластика. Различают жаропрочные и баллонно-расширяемые стенты, которые могут быть покрыты политетрафторэтиленом, биоразлагаемыми или с эффектом высвобождения лекарств [17]. Эти инновационные подходы разработаны для снижения частоты рестеноза, однако детали технического подхода часто рассматриваются в отдельных научных статьях.

Еще одним важным результатом после эндоваскулярной реваскуляризации являются крупные нежелательные исходы конечности (MALE — Major Adverse Limb Events), включающие острый ишемический синдром конечности, крупные сосудистые ампутации, опасную для конечности ишемию с необходимостью экстренной реваскуляризации, а также крупные сосудистые события (MACE — Major Adverse Cardiovascular Events), такие как острый инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки и смерть по причинам сердечно-сосудистых заболеваний [18].

#### **Факторы, ассоциированные с неудачей эндоваскулярной реваскуляризации**

Многочисленные исследования посвящены поиску факторов риска и предикторов неудачи эндоваскулярной реваскуляризации (ЭВЛ) у пациентов с поражением артерий нижних конечностей. Эти факторы можно условно разделить на клинические, анатомические и технические.

**Клинические факторы.** Сахарный диабет является одним из главных клинических факторов риска рестеноза и неудачи ЭВЛ. Это связано с особенностями микро- и макроангиопатии при сахарном диабете (СД), ухудшением заживления тканей и повышенной склонностью к воспалительным реакциям [18]. В работе V. Onofrei (2023) были обнаружены положительные и статистически значимые корреляции между холестерином ЛПНП, глюкозой натощак и количеством классических сердечно-сосудистых факторов риска (АГ, дислипидемией, курением, клинически значимым ожирением), а также развитием гангрены конечностей и количеством атеросклеротических поражений, выявленных ангиографически [19].

Говоря об ожирении как ФР, необходимо оценивать не только ее степень, но и состав тела, поскольку как называемое состояние «саркопенического ожирения» создает особенно агрессивную проатерогенную среду, где хроническое воспаление сочетается с плохим метаболическим контролем, ускоряющим разви-

тие артериальных бляшек в нижних конечностях [20, 21].

Прямая причинная связь между дислипидемией и ЗПА убедительно подтверждается доказанным успехом липидоснижающей терапии, в частности, статинов, которые снижают уровни ХС ЛПНП и являются основой в замедлении прогрессирования ЗПА и предотвращении неблагоприятных событий со стороны артерий конечностей и других бассейнов [22].

Хроническая болезнь почек ассоциируется с большей вероятностью рестеноза и осложнений после хирургического лечения ЗПА, поскольку ХБП и ЗПА имеют общие факторы сердечно-сосудистого риска; с другой стороны, наличие у пациента ХБП является важным маркером системного сосудистого здоровья [23].

Активное курение усугубляет течение атеросклероза и связано с худшими исходами после ЭВЛ, поскольку повреждает эндотелий прямым химическим способом, усиливает окислительный стресс, экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелия и приток воспалительных клеток в стенку сосуда, усугубляет дислипидемию [24, 25].

Пациенты с тяжелой ишемией — особенно с критической ишемией или гангреной — имеют более высокий риск осложнений и неудачи реваскуляризации [26].

ЗПА нередко сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярным атеросклерозом, поскольку эти заболевания атеросклероз-ассоциированные и факторы риска у них общие: ожирение, сахарный диабет, ХБП, АГ, дислипидемия и системное воспаление [27–29]. Каждый из этих факторов широко распространен у пациентов с ЗПА и играет основополагающую роль в прогрессировании заболевания. Лечение сопутствующих заболеваний и контроль ФР, влияющих на пациентов, оказались эффективной профилактической стратегией и терапевтическим подходом для снижения индивидуальной заболеваемости и смертности ЗПА [29].

С традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний напрямую связаны такие факторы, как неоптимальное пищевое поведение и неадекватное питание. Среди наиболее известных диетических факторов риска общей смертности и заболеваемости, а также тех, которые тесно связаны с атеросклеротическими осложнениями, следует назвать высокое потребление натрия, низкое потребление цельного зерна и фруктов, а также высокое потребление

сахара (особенно сладких напитков), красного и обработанного мяса и трансжиров. Другие легко узнаваемые пищевые аспекты, которые параллельны сердечно-сосудистому риску, включают процессы, связанные с производством продуктов питания (обработка, производство, распределение, приготовление пищи), плохой доступ к здоровой пище, недостаточное снабжение семенами, овощами, омега-3 жирными кислотами и принятие нездорового пищевого поведения [30, 31].

**Анатомические факторы.** Анатомическое распределение и протяженность атеросклеротических поражений в нижних конечностях не являются случайными явлениями, а связаны, как показано в исследовании J.K. Park (2021), со специфическими клиническими и гематологическими факторами. Например, ЗПА, локализованное преимущественно в аортоподвздошной области, часто связано с традиционными факторами риска, такими как курение и дислипидемия. В отличие от этого, обширное поражение артерий ниже уровня колена (тибиоперонеальные сосуды) является общепризнанным у пациентов с СД и ХБП [32].

Длинные и мультифокальные стенозы и окклюзии при ЗПА имеют худший прогноз после ЭВЛ, особенно поражения бедренно-подколенных и подвздошных артерий, поскольку отражают тяжесть бремени системного атеросклероза, а также создают технические трудности реваскуляризационных процедур [33]. Выраженная кальцификация стенок артерий создает те же трудности и риски развития рестеноза [34].

Полные окклюзии артерий обычно сложнее для успешной реконструкции в сравнении со стенозами [34]. Важное значение имеет коллатеральная сеть, которая улучшает гемодинамику и способствует лучшему результату реваскуляризации [35].

**Хирургические методы коррекции ЗПА.** Эндоваскулярные подходы к лечению пациентов с симптомной ЗПА в настоящее время являются стандартной стратегией. Однако их одновременная эффективность ограничена гипертрофией интимы и прогрессированием атеросклероза, проявляющиеся рецидивом стеноза и острым тромбозом прооперированных сосудов. Использование современных методов — например, лекарственных баллонов или стентов с высвобождением препаратов — показывает ниже уровень рестеноза по сравнению с классической баллонной ангиопластикой [36, 37]. Высококвалифицированные специалисты с большим

опытом имеют лучшие результаты и меньше осложнений [38].

Данные сравнения хирургических методов коррекции методом метаанализа вносят некоторую ясность в проблему. В метаанализе M. Li (2021) проведено сравнение эффективности баллонов с лекарственным покрытием (БЛП) и стентов с лекарственным покрытием (СЛП) по частоте рестеноза и проходимости сосудов. Обе стратегии показали сходную эффективность по первичной свободной проходимости через 12 месяцев (~80–85 %). Безопасность процедур была сопоставима; немного более низкий риск перелома стента отмечался при БЛП из-за отсутствия металлического каркаса. Авторы сделали вывод, что выбор метода зависит от анатомии поражения и клинической ситуации [39].

В обзоре Н.В. Крепкогорского (2024) показано, что эндоваскулярное лечение характеризуется более короткой реабилитацией и меньшей частотой осложнений в раннем периоде в сравнении с открытым хирургическим вмешательством. Открытая реконструкция (аутовенозные шунты) демонстрировали более высокую долгосрочную проходимость (до 5 лет) и меньшую необходимость в повторных вмешательствах. Вывод авторов: выбор метода должен учитывать продолжительность прогнозируемой проходимости сосудов и клинический статус пациента [40].

В метаанализе D. Koeckerling (2023) показано, что применение баллонов с лекарственным покрытием значительно снижает частоту рестенозов и окклюзий в сравнении с обычной баллонной ангиопластикой [41].

Метаанализ различных эндоваскулярных стратегий W. Zhou (2024) выявил, что БЛП и СЛП лидируют среди прочих методик по первичной свободной от рестеноза проходимости и безопасности. Обычные баллоны и металлические стенты без лекарственного покрытия также уступают с точки зрения долгосрочных исходов. Авторы предлагают индивидуальный подбор устройств в зависимости от длины и характера поражения артериального русла [42].

**Антитромботическая терапия после вмешательства.** Недостатком вышеописанных метаанализов является недостаточный учет анти тромботической терапии после хирургических вмешательств. Как известно, наиболее распространенные схемы после ишемической реваскуляризации нижних конечностей включают монотерапию антиагрегантами, двойную антиагрегантную терапию (ДАТ) с ацетилса-

лициловой кислотой и P2Y<sub>12</sub>-ингибитором, а также так называемую тройную АТТ, включающую низкие дозы анти-Ха факторов (например, ривароксабана) [43]. Эффективность ДАТ в контексте реваскуляризации при периферической артериальной болезни в основном основана на данных рандомизированных клинических исследований, проводимых для оценки терапии при интервенциях на коронарных артериях, а также на результатах метаанализов и наблюдательных исследований [44].

В крупном РКИ VOYAGER PAD (Vascular Outcomes Study of Aspirin Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for PAD) предоставлены данные о том, что комбинированная терапия с использованием антиагрегантов и низких доз анти-Ха ингибиторов в течение одного года после реваскуляризации улучшает показатели сохранения конечности и суммарные сердечно-сосудистые исходы по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой; при этом наблюдалось умеренное увеличение риска крупных кровотечений [39]. Однако в этом исследовании детали хирургического лечения, как и применение P2Y<sub>12</sub>-ингибиторов, оставались на усмотрении лечащих врачей, что вносит ограничения в результаты. Подобные недостатки наблюдались и в других РКИ [45].

В исследовании CASPAR, выполненном в формате двойного слепого рандомизированного исследования, участниками были пациенты с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей, из которых 33,4 % имели ПХ и у 70,3 % были выполнены инфраингвинальные шунтирующие реконструкции, преимущественно с использованием аутовенозных кондуитов. В послеоперационном периоде им назначали либо двойную антитромбоцитарную терапию, либо монотерапию аспирином (АСК), а средняя продолжительность наблюдения составляла 364 дня. Результаты показали, что группы достоверно не различались по отдаленной первичной проходимости шунта. В подгруппе пациентов с использованием синтетических кондуитов риск окклюзии шунта в течение всего срока наблюдения был статистически значимо ниже при применении ДАТ по сравнению с АСК, что выражалось отношением шансов (ОР) 0,65 (95 % доверительный интервал 0,45–0,95). Частота тяжелых геморрагических осложнений в обеих группах не различалась статистически [46].

В рандомизированном исследовании MIRROR участвовали пациенты после эндоваскулярных вмешательств на артериях бедренно-подколенного сегмента, получавшие либо ДАТ, либо монотерапию аспирином на протяжении шести месяцев. Операцию по поводу повторной реваскуляризации выполняли у 76,2 % больных. Основной конечной точкой исследования являлась активность маркеров активации тромбоцитов. В конце срока наблюдения обнаружено, что частота повторных реваскуляризаций оперированного сегмента по клиническим показаниям значительно ниже у пациентов, получавших ДАТ, по сравнению с группой, получавшей только аспирин. В группе ДАТ у 30 % больных выявлена резистентность к действию клопидогрела, что было связано с высокой остаточной активностью тромбоцитов [47].

Анализ существующих публикаций по гибридным артериальным реконструкциям показывает отсутствие единой общепринятой схемы вторичной антитромботической профилактики у этой категории. В исследованиях использовались разные подходы: в одном из них, Zou J. [48], гибридные вмешательства выполнялись на фоне двойной антиагрегантной терапии, тогда как другие исследователи проводили операции на фоне монотерапии аспирином, а клопидогрел назначали только после завершения реконструкции. В некоторых работах использовались одновременно различные схемы АТТ [49].

**Гиполипидемическая терапия после вмешательств.** Как известно, после реваскуляризирующих операций рекомендуется назначение терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, а также для улучшения показателей сохранения конечности всем пациентам с ЗПА [50]. В ретроспективном сравнительном исследовании Henke с соавт. терапия статинами после инфраингвинального шунтирования достоверно повышала проходимость кондуита (ОР=3,7; 95 % ДИ 2,1–6,4) и снижала частоту ампутаций (ОР 0,34; 95 % ДИ 0,15–0,77) в отдаленном периоде [51].

В отношении других липидснижающих агентов — эзетимиб, ингибиторы PCSK9, инклирикан — имеются ограниченные данные наблюдательных исследований, хотя такая терапия показана пациентам с ЗПА, в том числе и тем более после реконструктивных операций для снижения риска повторных фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [52–56].

## Заключение

Проведенный анализ литературных данных позволил сделать заключение, что заболевание периферических артерий и особенно его осложнение — хроническая угрожающая ишемия конечности — требуют комплексного подхода к лечению, включая эндоваскулярные и хирургические методы реваскуляризации. Несмотря на развитие технологий и расширение арсенала средств, рестенозы и повторные тромботические события остаются сложной и нерешенной проблемой, связанной с множественными факторами риска. Важнейшей задачей является разработка индивидуальных стратегий лечения, включающих не только техническое выполнение процедуры, но и профилактику рецидивов посредством медикаментозной терапии и коррекции факторов риска. Перспективное развитие технологий и внедрение новых материалов позволяют повысить устойчивость результатов и снизить число повторных вмешательств, что способствует улучшению качества жизни пациентов.

## Список литературы / References

- Piechocki M., Przewlocki T., Pieniążek P., Trystuła M., Po-dolec J., Kablak-Ziembicka A. A Non-Coronary, Peripheral Arterial Atherosclerotic Disease (Carotid, Renal, Lower Limb) in Elderly Patients-A Review: Part I-Epidemiology, Risk Factors, and Atherosclerosis-Related Diversities in Elderly Patients. *J. Clin. Med.*, 2024; Mar 3; 13 (5): 1471. doi:10.3390/jcm13051471
- Müller A., Bradaric C., Kafka A., Joner M., Cassese S., Xhepa Ph.E., Kufner S., Kastrati A., Laugwitz K.-L., Ibrahim T., Koppa T. Prevalence and patterns of in-stent neoath-erosclerosis in lower extremity artery disease. *EuroInterven-tion J. of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiol-ogy*, 2023; 18 (17): 1462–1470. doi:10.4244/EIJ-D-22-00615
- Sinclair A., Sacedi P., Kaundal A., Karuranga S., Malanda B., Williams R. Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Feder-ation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2020. Apr; 162: 108078. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108078. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32068097
- McDermott K.M., Bose S., Keegan A., Hicks C.W. Dispari-ties in limb preservation and associated socioeconomic bur-den among patients with diabetes and/or peripheral artery dis-ease in the United States. *Semin Vasc Surg.*, 2023; Mar. 36 (1): 39–48. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2023.01.007. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36958896
- Francesca G., Martini R. Current Opinion on Diagnosis of Peripheral Artery Disease in Diabetic Patients. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2024; 60 (7): 1179. doi:10.3390/me-dicina60071179
- Hutchings G., Kruszyna Ł., Nawrocki M.J., Strauss E., Bryl R., Spaczyńska J., Perek B., Jemielity M., Mozdziak P., Kempisty B., Nowicki M., Krasinski Z. Molecular Mecha-nisms Associated with ROS-Dependent Angiogenesis in Lower Extremity Artery Disease. *Antioxidants (Basel)*, 2021. May 7; 10 (5): 735. doi: 10.3390/antiox10050735. PMID: 34066926; PMCID: PMC8148529
- Moazzami K., Moazzami B., Roohi A., Nedjat S., Dol-matova E. Local intramuscular transplantation of autolo-gous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014. Dec 19; 2014 (12): CD008347. doi: 10.1002/14651858.CD008347.pub3
- Bisdas T., Torsello G., Stachmann A., Grundmann R.T. CRITISCH study group. Results of peripheral bypass surgery in patients with critical limb ischemia (CRITISCH registry). *Gefasschirurgie*, 2016; 21 (Suppl 2): 71–79. doi: 10.1007/s00772-016-0166-2. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27551877; PMCID: PMC4974284
- Adam D.J., Beard J.D., Cleveland T., Bell J., Bradbury A.W., Forbes J.F., Fowkes F.G., Gillepsie I., Ruckley C.V., Raab G., Storkey H. BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005. Dec 3; 366 (9501): 1925–34. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67704-5. PMID: 16325694
- Алекян Б.Г., Карапетян Н.Г., Чупин А.В. и др. Отдален-ные результаты двух стратегий лечения больных с кри-тической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Кардиол. вестн.*, 2022; 17 (2): 55–64. doi: 10.17116/Cardiobulletin20221702155
- Аракелян В.С. Ампутация как ожидаемое последствие периферических артерий и пути улучшения прогноза со-хранения конечностей. *Ангиология и сосудистая хирур-гия. Журн. им. акад. А.В. Покровского*, 2021; 27 (1): 182–190. <https://doi.org/10.33529/angio2021101>
- Stone K., Fryer S., Faulkner J., Meyer M.L., Heffernan K., Kucharska-Newton A., Zieff G., Paterson C., Matsushita K., Hughes T.M., Tanaka H., Stoner L. Associations of lower-limb atherosclerosis and arteriosclerosis with cardiovascular risk factors and disease in older adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis*, 2022. Jan; 340: 53–60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.10.014. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34799100
- Latkovskis G., Krievins D., Zellans E., Kumsars I., Krievina A., Angena A., Jegere S., Erglis A., Lacis A., Zarins C. Ischemia-Guided Coronary Revascularization Following Lower-Extremity Revascularization Improves 5-Year Survival of Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J. Endovasc. Ther.*, 2024. Apr 15: 15266028241245909. doi: 10.1177/15266028241245909. Epub ahead of print. PMID: 38616613
- Beckman J.A., Schneider P.A., Conte M.S. Advances in Re-vascularization for Peripheral Artery Disease: Revascular-ization in PAD. *Circ. Res.*, 2021. Jun 11; 128 (12): 1885–1912. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318261. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34110904
- Lin P.K., Davis G.E. Extracellular Matrix Remodeling in Vascular Disease: Defining Its Regulators and Pathological



- Influence. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2023. Sep; 43 (9): 1599–1616. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318237. Epub 2023 Jul 6. PMID: 37409533; PMCID: PMC10527588
16. Amlani V., Falkenberg M., Nordanstig J. The current status of drug-coated devices in lower extremity peripheral artery disease interventions. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2021. Mar–Apr; 65: 23–28. doi: 10.1016/j.pcad.2021.02.002. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33587964
17. Huang Y., Xie X., Wang L. Endovascular Perclose ProGlide complication puncture site, treated successful by cutting balloon dilatation: A case report and literature review. *Sci. Prog.* 2024; 107 (3): 368504241278481. doi: 10.1177/00368504241278481. PMID: 39279272; PMCID: PMC11403694
18. Jiang Z., Ruan S., Zhao K., Pan S., Zhang W. Quantitative correlation between carotid or lower limb atherosclerosis and coronary heart disease: a retrospective observational study. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2025. Mar 24; 16: 1570942. doi: 10.3389/fendo.2025.1570942. eCollection 2025. PMID: 40196459
19. Onofrei V., Crișan A., Adam C.A., Marcu D.T.M., Haba M.Ș.C., Tribus L.C., Ceasovschi A., Eșanu I.M., Petroaie A.D., Crișan-Dabija R., Leon-Constantin M.M., Cumpăt C., Mitu F. The Role Played by Novel Inflammatory Markers in Assessment of Peripheral Artery Disease. *Medicina (Kaunas)*, 2023. Aug 28; 59 (9): 1557. doi: 10.3390/medicina59091557. PMID: 37763676
20. Soyoye D.O., Abiodun O.O., Ikem R.T., Kolawole B.A., Akintomide A.O. Diabetes and peripheral artery disease: A review. *World. J. Diabetes*, 2021. Jun 15; 12 (6): 827–838. doi: 10.4239/wjdv12.i6.827. PMID: 34168731
21. Mueller T., Hinterreiter F., Poelz W., Haltmayer M., Dieplinger B. Mortality rates at 10 years are higher in diabetic than in non-diabetic patients with chronic lower extremity peripheral arterial disease. *Vasc. Med.*, 2016. Oct; 21 (5): 445–452. doi: 10.1177/1358863X16643603. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27067137
22. Хуан Y., Сюй M., Се L., Ван T., Хуан X., Lv X., Чэнь Y., Дин L., Линь L., Ван W. Ожирение и заболевание периферических артерий: анализ менделевской рандомизации. *Атеросклероз*, 2016; 247: L218–L224.
23. Мусса О., Ардисино М., Муттони С., Фарадж А., Танг А., Хан О., Коллинз П., Джаффер У., Пуркаяста С. Долгосрочная заболеваемость и исходы заболеваний периферических сосудов, связанных с ожирением, после бариатрической хирургии. *Langenbecks Arch. Surg.*, 2021; 406: 1029–1036.
24. Yadav A., Sawant V., Singh Bedi V., Yadav K. Dyslipidemia and peripheral arterial disease. *Indian Heart J.* 2024. Jan 13; 76 (Suppl 1): S86–S89. doi: 10.1016/j.ihj.2024.01.010
25. Li K., Ferguson T., Embil J., Rigatto C., Komenda P., Tangri N. Risk of Kidney Failure, Death, and Cardiovascular Events After Lower Limb Complications in Patients With CKD. *Kidney Int. Rep.*, 2020. Dec 4; 6 (2): 381–388. doi: 10.1016/j.ekir.2020.11.010. eCollection 2021 Feb
26. Kotlyarov S. The Role of Smoking in the Mechanisms of Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023. May 13; 24 (10): 8725. doi: 10.3390/ijms24108725
27. Li D., Jia Y., Yu J., Liu Y., Li F., Liu F., Wu Q., Liao X., Zeng Z., Zeng R., Wan Z. Adherence to Healthy Lifestyle and the Risk of Function Limitations in Late Life: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Front. Aging. Neurosci.*, 2021. Aug 3; 13: 698699. doi: 10.3389/fnagi.2021.698699. eCollection 2021
28. Henni S., Bauer P., Le Meliner T., Hersant J., Papon X., Dalgault M., Chretien J.M., Ammi M., Picquet J., Abraham P. High prevalence of exercise-induced ischemia in the asymptomatic limb of patients with apparently strictly unilateral symptoms and unilateral peripheral artery disease. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*, 2019. Jan–Dec; 13: 1753944718819063. doi: 10.1177/1753944718819063. PMID: 30803404
29. Biscetti F., Ferraro P.M., Hiatt W.R., Angelini F., Nardella E., Cecchini A.L., Santoliquido A., Pitocco D., Landolfi R., Flex A. Inflammatory Cytokines Associated with Failure of Lower-Extremity Endovascular Revascularization (LER): A Prospective Study of a Population with Diabetes. *Diabetes Care*, 2019. Oct; 42 (10): 1939–1945. doi: 10.2337/dc19-0408. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31371431
30. Stone P.A., Schlarb H., Campbell J.E., Williams D., Thompson S.N., John M., Campbell J.R., AbuRahma A.F. C-reactive protein and brain natriuretic peptide as predictors of adverse events after lower extremity endovascular revascularization. *J. Vasc. Surg.*, 2014. Sep; 60 (3): 652–60. doi: 10.1016/j.jvs.2014.03.254. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24795153
31. Стародубова А.В., Чазова И.Е., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Павловская Е.В., Кисляк О.А., Блинова Н.В., Брумберг А.А., Бубнова М.Г., Вараева Ю.Р., Гаппарова К.М., Гриневиц В.Б., Громова М.А., Демидова Т.Ю., Дербенева С.А., Егорова В.В., Жернакова Ю.В., Карамнова Н.С., Костюкевич О.И., Косюра С.Д., Кошельская О.А., Ларина В.Н., Лейдерман И.Н., Лискова Ю.В., Ливанцова Е.Н., Остроумова О.Д., Павлова Н.Н., Погожева А.В., Саликова С.П., Самойлова Ю.Г., Теплова А.С., Хлынова О.В., Чернышева Т.В., Шарафетдинов Х.Х., Шулькина С.Г. Евразийские клинические рекомендации по питанию при сердечно-сосудистых заболеваниях (2024). *Евразийский кардиологический журнал*, 2024; (4): 6–67. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-4-6-66>
32. Park J.K., Jung W.B., Yoon J.H. Distribution Pattern of Atherosclerosis in the Abdomen and Lower Extremities and Its Association with Clinical and Hematological Factors. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2021. Jan 14; 17: 13–21. doi: 10.2147/VHRM.S287194. eCollection 2021. PMID: 33488084
33. Shameer K., Dow G., Glicksberg B.S., Johnson K.W., Ze Y., Tomlinson M.S., Readhead B., Dudley J.T., Kullo I.J. A Network-Biology Informed Computational Drug Repositioning Strategy to Target Disease Risk Trajectories and Comorbidities of Peripheral Artery Disease. *AMIA Jt. Summits. Transl. Sci. Proc.*, 2018. May 18; 2017: 108–117. eCollection 2018. PMID: 29888052
34. Leonardo C.A., Biscetti F., Rando M.M., Nardella E., Pecorini G., Eraso L.H., Dimuzio P.J., Gasbarrini A., Masset-



- ti M., Flex A. Dietary Risk Factors and Eating Behaviors in Peripheral Arterial Disease (PAD). *Int. J. Mol. Sci.*, 2022. Sep 16; 23 (18):10814. doi: 10.3390/ijms231810814
35. Xhepa G., Inzerillo A., Constantinescu I., Faerber P., Gleyzolle A., Biondetti P., Del Grande F., Xhepa E., Mortellaro S., Carrafiello G., Pellegrino G., Ricoeur A. Limus Devices for the Treatment of SFA: Latest Outcomes and Future Perspectives. *J. Clin. Med.*, 2025. May 21; 14 (10): 3594. doi: 10.3390/jcm14103594. PMID: 40429588; PMCID: PMC12112002
36. Закрыев А.Б., Виноградов Р.А., Сухоручкин П.В., Бутаев С.Р., Бахитов Т.Э., Ураков Э.Р., Барышев А.Г., Порханов В.А. Сравнительные результаты различных методов бедренно-подколенного шунтирования аутологичной веной с применением анализа методом сопоставления оценок склонностей (propensity score matching). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2022; (10): 44–50. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202210144>
37. Закрыев А.Б., Виноградов Р.А., Сухоручкин П.В., Бутаев С.Р., Бахитов Т.Э., Дербилов А.И., Ураков Э.Р., Барышев А.Г., Порханов В.А. Отдаленные результаты нового способа бедренно-подколенного шунтирования. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (8): 4843. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4843>
38. Piechocki M., Przewłocki T., Pieniążek P., Trystuła M., Podolec J., Kablak-Ziembicka A. A Non-Coronary, Peripheral Arterial Atherosclerotic Disease (Carotid, Renal, Lower Limb) in Elderly Patients-A Review PART II-Pharmacological Approach for Management of Elderly Patients with Peripheral Atherosclerotic Lesions outside Coronary Territory. *J. Clin. Med.*, 2024. Mar 5; 13 (5): 1508. doi: 10.3390/jcm13051508. PMID: 38592348
39. Li J., Lu W., Lin L., Wu J., Cheng G., Hu Q., Guo Y. Comparison of clinical outcomes of drug-coated balloons angioplasty vs. plain old balloons angioplasty for peripheral arterial disease: an umbrella meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2024. Nov 21; 11: 1511268. doi: 10.3389/fcvm.2024.1511268. PMID: 39639978; PMCID: PMC11617568
40. Крепкогорский Н.В., Бредихин Р.А. Современные методики подготовки аутовены к проведению шунтирующих операций (несистематический обзор) // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*, 2024. Т. 32, № 4. С. 669–680. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ321630>
41. Koeckerling D., Raguindin P.F., Kastrati L., Bernhard S., Barker J., Quiroga Centeno A.C., Raesi-Dehkordi H., Khatami F., Niehot C., Lejay A., Szeberin Z., Behrendt C.A., Nordanstig J., Muka T., Baumgartner I. Endovascular revascularization strategies for aortoiliac and femoropopliteal artery disease: a meta-analysis. *Eur. Heart. J.*, 2023. Mar 14; 44 (11): 935–950. doi: 10.1093/eurheartj/ehac722. PMID: 36721954; PMCID: PMC10011342.
42. Zhou Y., Wang T., He H., Li Q., Wan Z., Lu P., Shu C. Comparative effectiveness of endovascular treatment modalities for de novo femoropopliteal lesions at long-term follow-up: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Cardiol.*, 2024. Jun 1; 404: 131977. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.131977. Epub 2024 Mar 18. PMID: 38508322
43. Jarosinski M.C., Reitz K.M., Khamzina Y., Liang N.L., Sri-dharan N.D., Tzeng E. Antithrombotic therapy following lower extremity endovascular revascularization: The results of a survey of vascular specialists. *JVS Vasc. Insights*, 2024; 2: 100153. doi: 10.1016/j.jvsvi.2024.100153. Epub 2024 Oct 28. PMID: 39877294
44. Melnik T., Jordan O., Corpataux J.M., Delie F., Saucy F. Pharmacological prevention of intimal hyperplasia: A state-of-the-art review. *Pharmacol. Ther.*, 2022. Jul; 235: 108157. ISSN 0163-7258. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108157. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35183591
45. Bonaca M.P., Bauersachs R.M., Anand S.S., Debus E.S., Nehler M.R., Patel M.R., Fanelli F., Capell W.H., Diao L., Jaeger N., Hess C.N., Pap A.F., Kittelson J.M., Gudiz I., Mátyás L., Krievins D.K., Diaz R., Brodmann M., Muehlhofer E., Haskell L.P., Berkowitz S.D., Hiatt W.R. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N. Engl. J. Med.*, 2020. May 21; 382 (21): 1994–2004. doi: 10.1056/NEJMoa2000052. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222135
46. Bonaca M.P., Szarek M., Debus E.S., Nehler M.R., Patel M.R., Anand S.S., Muehlhofer E., Berkowitz S.D., Haskell L.P., Bauersachs R.M. Efficacy and safety of rivaroxaban versus placebo after lower extremity bypass surgery: A post hoc analysis of a «CASPAR like» outcome from VOYAGER PAD. *Clin. Cardiol.*, 2022. Dec; 45 (12): 1143–1146. doi: 10.1002/clc.23926. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36251249; PMCID: PMC9748742
47. Tepe G., Bantleon R., Brechtel K., Schmehl J., Zeller T., Claussen C.D., Strobl F.F. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy – the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur. Radiol.*, 2012; 22(9):1998–2006. doi: 10.1007/s00330-012-2441-2. Epub 2012 May 10. PMID: 22569995
48. Zou J., Xia Y., Yang H., Ma H., Zhang X. Hybrid endarterectomy and endovascular therapy in multilevel lower extremity arterial disease involving the femoral artery bifurcation. *Int. Surg.*, 2012; 97 (1): 56–64. doi: 10.9738/0020-8868-97.1.56. PMID: 23102001
49. Abola M.T.B., Golledge J., Miyata T., Rha S.W., Yan B.P., Dy T.C., Ganzon M.S.V., Handa P.K., Harris S., Zhisheng J., Pinjala R., Robless P.A., Yokoi H., Alajar E.B., Bermudez-Delos Santos A.A., Llanes E.J.B., Obrado-Nabablit G.M., Pestaño N.S., Punzalan F.E., Tumanan-Mendoza B. Asia-Pacific Consensus Statement on the Management of Peripheral Artery Disease: A Report from the Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease Asia-Pacific Peripheral Artery Disease Consensus Statement Project Committee. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2020. Aug 1; 27 (8): 809–907. doi: 10.5551/jat.53660. Epub 2020 Jul 4. Erratum in: *J. Atheroscler. Thromb.* 2020. Dec 1; 27 (12): 1374. doi: 10.5551/jat.ER53660. Erratum in: *J. Atheroscler. Thromb.* 2021; 28 (3): 304. doi: 10.5551/jat.ER48843. PMID: 32624554; PMCID: PMC7458790
50. Рекомендации ESC 2024 года по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий и аорты: основные положения. *Бюл. мед. науки*, 2025; 2: 113–128.

- DOI: 10.31684/25418475-2025-2-113 URL: <https://newbmna.smu.ru/bmn/article/view/9967>
51. Piechocki M., Przewłocki T., Pieniążek P., Trystuła M., Podolec J., Kabłak-Ziembicka A. A Non-Coronary, Peripheral Arterial Atherosclerotic Disease (Carotid, Renal, Lower Limb) in Elderly Patients-A Review PART II-Pharmacological Approach for Management of Elderly Patients with Peripheral Atherosclerotic Lesions outside Coronary Territory. *J. Clin. Med.*, 2024. Mar 5; 13 (5): 1508. doi: 10.3390/jcm13051508. PMID: 38592348; PMCID: PMC10934701
52. Ложкина Н.Г., Добровольская Н.П., Артеменко С.Н., Шипунов М.В., Шаронин А.Д., Кольтюгина В.А., Тимофеев В.С., Воевода М.И. Эффективность и безопасность инклизумаба, эволюмаба и алирокумаба у пациентов высокого, очень высокого и экстремально высокого сердечно-сосудистого риска. *Рос. кардиол. журн.*, 2025; 30 (3): 5869. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-5869>. EDN: RZWJCG
53. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российское кардиологическое общество. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (5): 5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471
54. Седых Д.Ю., Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Петрова Т.С., Барбараш О.Л. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска: возможности комбинации с ингибиторами PCSK9. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (6): 5030. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5030>
55. Корнева В.А., Кузнецова Т. Ю., Скопец И.С. и др. Опыт применения ингибитора PCSK9 алирокумаба у пациентов экстремально высокого сердечно-сосудистого риска. *Кардиология*, 2020; 60 (8): 71–77. doi:10.18087/cardio.2020.8.n1046
56. Чаулин А. М. Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Часть 1. *Клин. мед.*, 2020; 98 (11–12): 739–44. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-739-744

#### Сведения об авторах:

**Илья Дельфан**, магистрант Института медицины и технологий ФГАОУ ВО НГУ, Новосибирск, Россия, ORCID ID: 0009-0009-2960-0353

**Наталья Геннадьевна Ложкина**, д-р. мед. наук, проф., рук. группы «Клиническая и экспериментальная кардиология», Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

**Константин Анатольевич Кузнецов**, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0971-4133

#### Information about the authors:

**Iliya Delfan**, master's student at the Institute of Medicine and Technology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia, ORCID ID: 0009-0009-2960-0353

**Natalya G. Lozhkina**, MD, PhD, Professor, Head of the Clinical and Experimental Cardiology Group, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

**Konstantin A. Kuznetsov**, PhD, cardiovascular surgeon, state budgetary healthcare, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0971-4133

Статья поступила 15.11.2025

После доработки 02.12.2025

Принята к печати 03.12.2025

Received 15.11.2025

Revision received 02.12.2025

Accepted 03.12.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-440-452

## Дислипидемия: современные подходы к медикаментозной и немедикаментозной коррекции

И.А. Галочкин<sup>1</sup>, Ю.С. Бахарева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 25, Россия, 630075, г. Новосибирск, ул. Александра Невского, 1а

<sup>2</sup> 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»  
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

### Аннотация

Актуальность. Проблема дислипидемии остается наиболее важной во многих странах, включая Российскую Федерацию. Доля пациентов с семейной гиперхолестеринемией, достигших целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), не превышает 2 %; целевой уровень показателей липидограммы в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний достигается лишь в 26 % случаев, что связано с назначением некорректной дозы статинов, отсутствием комбинированной терапии с эзетимибом, крайне редким назначением ингибиторов протеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) и/или бемпедоевой кислоты ввиду отсутствия должного опыта применения и новизны препаратов; отсутствие должной осведомленности врачей и пациентов о необходимости достижения целевого уровня ХС ЛПНП [1]. Проведен систематический поиск публикаций в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLibRARY за период 2018–2025 гг. Использованы ключевые слова: липопротеиды низкой плотности, бемпедоевая кислота, целевые показатели липидограммы. Отобрано и проанализировано более 100 источников, соответствующих критериям включения. Цель обзора — систематизация и критический анализ современных подходов к немедикаментозной и медикаментозной коррекции дислипидемий с фокусом на персонализированные терапевтические стратегии и интеграцию современных подходов в клиническую практику. **Результаты.** В обзоре рассмотрены современные фармакологические и немедикаментозные методы лечения дислипидемий, такие как лечение препаратами статинов, фибратов, ингибиторов PCSK9, изменение пищевых привычек населения. Отдельное внимание уделено роли бемпедоевой кислоты ввиду небольшого опыта ее применения в комбинированной коррекции липидных нарушений. **Заключение.** Внедрение комбинированной терапии для коррекции дислипидемий является перспективным направлением повышения эффективности лечения улучшения прогнозов пациентов. Необходимы дальнейшая интеграция немедикаментозной коррекции в клиническую практику и решение вопросов доступности новых методов лечения.

**Ключевые слова:** липопротеины низкой плотности, бемпедоевая кислота, целевые значения липидного профиля.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

**Финансирование.** Исследование выполнено без дополнительного финансирования.

**Автор для переписки.** Галочкин И.А., e-mail: ivan.galochkin.96@mail.ru

**Для цитирования.** И.А. Галочкин, Ю.С. Бахарева. Дислипидемия: современные подходы к медикаментозной и немедикаментозной коррекции. *Атеросклероз*, 2025; 21 (4): 440–452. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-440-452

## Dyslipidemia: current approaches to pharmacological and non-pharmacological management

I.A. Galochkin<sup>1</sup>, Yu.S. Bakhareva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 25,  
1A, Aleksandra Nevskogo st., Novosibirsk, 630075, Russia

<sup>2</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine –  
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

## Abstracts

**Relevance.** The problem of dyslipidemia remains one of the most important in many countries, including the Russian Federation. The proportion of patients with familial hypercholesterolemia who have reached the target LDL level does not exceed 2 %; the target levels of lipid profile indicators in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases are achieved in only 26 % of cases, which is associated with the prescription of incorrect statin doses; the absence of combination therapy with ezetimibe; extremely rare prescription of PCSK9 inhibitors and/or bempedoic acid due to lack of proper experience with their use and the novelty of these drugs; and insufficient awareness among doctors and patients about the need to achieve the target LDL level [1]. A systematic search of publications was conducted in the PubMed, Scopus, Web of Science, and eLibrary databases for the period 2018–2025. The following keywords were used: low-density lipoproteins, bempedoic acid, lipid profile target values. More than 100 sources meeting the inclusion criteria were selected and analyzed. Objective of the review: to systematize and critically analyze current approaches to non-pharmacological and pharmacological management of dyslipidemias with a focus on personalized therapeutic strategies and the integration of modern approaches into clinical practice. **Results.** The review discusses current pharmacological and non-pharmacological methods for treating dyslipidemia, such as treatment with statins, fibrates, PCSK9 inhibitors, and changes in dietary habits. Particular attention is given to the role of bempedoic acid due to the limited experience with its use in combined lipid disorder management. **Conclusions.** The implementation of combination therapy for the correction of dyslipidemia is a promising approach to improving treatment effectiveness and patient outcomes. Further integration of non-drug interventions into clinical practice and addressing the accessibility of new treatment methods are necessary.

**Keywords:** low-density lipoproteins, bempedoic acid, lipid profile target values.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Funding.** The Study had no external funding.

**Correspondence.** Galochkin I.A., e-mail: ivan.galochkin.96@mail.ru

**Citation.** Galochkin I.A., Bakhareva Yu.S., Dyslipidemia: current approaches to pharmacological and non-pharmacological management. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (4): 440–452. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-440-452

## Введение

Патогенетической основой большинства сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклеротическое поражение артерий.

Структурно-функциональные характеристики артериальной стенки меняются на протяжении жизни и служат индикатором «сосудистого возраста» [1, 2]. Распространенным методом оценки структуры сосудистой стенки и выявления предикторов кардиоваскулярного риска является ультразвуковая оценка изменений комплекса «интима-медия» сонных артерий и идентификация атеросклеротических бляшек [3]

Гистологически нестабильные атеросклеротические бляшки (НАБ) изначально могут не давать клинических проявлений течения ишемической болезни сердца (ИБС), в то время как в коронарном русле развиваются такие процессы, как кровоизлияния в атеросклеротическую бляшку

вследствие надрывов покрышки или деструкция в ходе процесса неоваскуляризации [4].

Бессимптомные нестабильные атеросклеротические поражения достаточно частое и опасное явление. НАБ – это бляшка с высоким риском тромбоза, характеризующаяся следующими признаками: истонченная соединительнотканная капсула (пороговым значением считают толщину до 65 мкм), большое некротическое атероматозное ядро, позитивное ремоделирование сосуда, наличие неоваскуляризации [5].

Доказана связь между атерогенным фенотипом липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и врожденным иммунитетом при атеросклерозе у пациентов с ИБС. Атерогенная фракция ЛПНП ассоциируется с увеличением содержания неклассической субпопуляции лимфоцитов (CD14+CD16++) и уменьшением содержания классической субпопуляции (CD14++CD16-) [6].



### Характеристика современной липидснижающей терапии

Липидснижающие препараты можно разделить на две основные группы: препараты, снижающие уровень ХС ЛПНП, включая ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутаратдегидрогеназы (статины), которые предотвращают синтез холестерина, блокируя превращение уксусной кислоты в мевалонат, а также ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике и препараты, подавляющие PCSK9-протеиновые конвертазы субтилизин-кексинового типа 9. Группа экспертов, созданная Испанским обществом по атеросклерозу (SEA), отвечала за обновление документа SEA о показаниях ингибиторов PCSK9 (PCSK9i) в клинической практике, опубликованного в 2016 г. Это обновление оправдано тем, что данные клинических испытаний, проведенных в масштабах с PCSK9i, показали, что, помимо высокой эффективности снижения атерогенного холестерина, они снижают риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний как у пациентов со стабильным заболеванием, так и при недавних заболеваниях, при этом с высокой степенью защиты. В этом обновлении приведены рекомендации и уровень доказательств для назначения iPCSK9 у пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также в первичной профилактике у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Эти рекомендации были установлены с учетом концентрации ХС ЛПНП, клинической ситуации пациента, дополнительных факторов риска и экономической эффективности их применения [7]. Изучить возможность перехода пациента с одного класса препаратов, снижающих липиды, — ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (iPCSK9), на другой (инклизиран), когда пациент уже достиг целевого уровня ХС ЛПНП, достаточно интересно: алирокумаб и эволокумаб напрямую блокируют циркулирующий PCSK9 в крови, что приводит к немедленному снижению концентрации ХС ЛПНП в крови, клинически проявленной уже в первый день после инъекции; у инклизирана другой механизм действия: он связывается с матричной РНК PCSK9 и демонстрирует клинический эффект снижения уровня ЛПНП в крови несколько позже [8]. Алирокумаб показал наибольшее снижение уровня ХС ЛПНП — на 56,5 % по сравнению с исходным уровнем, тогда как ле-

чение инклизираном привело к снижению ХС ЛПНП на 31,4 % по сравнению с исходным уровнем [9].

Вторая группа препаратов используется для снижения уровня триглицеридов и включает фенофибрат, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты [10–13]. Олезарсен — это препарат первой в своем классе, антисэнс-олигонуклеотид, конъюгированный с GalNAc3, разрабатываемый компанией Ionis Pharmaceuticals для лечения семейного синдрома хиломикронемии и тяжелой гипертриглицеридемии. Он связывается с молекулярной РНК (мРНК) аполипопротеина С-III (apoC-III), способствуя ее деградации и снижая уровень белка apoC-III в сыворотке. Это действие снижает уровень триглицеридов (ТГ) за счет улучшения выведения липопротеинов, богатых триглицеридами, таких как хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности [14]. Существует другой способ уменьшения синтеза холестерина — использование бемпедоевой кислоты, которая ингибирует аденозинтрифосфат-цитратлиазу (АТФ-цитратлиазу), подавляет синтез холестерина и снижает уровень ХС ЛПНП путем ингибирования синтеза холестерина в печени. АТФ-цитратлиаза является ферментом, который работает выше уровня ГМГ-КоА редуктазы; бемпедоевой кислоте для активации требуется КоА, при присоединении которого образуется ЕТС-1002-КоА. Реакция катализируется с помощью длинноцепочечной ацетил-КоА-синтетазы-1 (ACSVL1). ACSVL1 экспрессируется преимущественно в печени, а не в скелетных мышцах [15]. Ингибирование АТФ-цитратлиазы с помощью ЕТС-1002-КоА приводит к снижению синтеза холестерина в печени и снижению уровня ХС ЛПНП в крови за счет активации рецепторов ЛПНП. Кроме того, ингибирование АТФ-цитратлиазы с помощью ЕТС-1002-КоА приводит к сопутствующему подавлению биосинтеза жирных кислот в печени [16]. Воланезорсен является высокоэффективным средством для снижения повышенного уровня триглицеридов у пациентов с семейным хиломикроническим синдромом, подтверждая концепцию эффективности нацеливания на apoC-III. Однако побочные эффекты воланезорсена, включая тромбоцитопению, могут в конечном итоге ограничить его использование. Тем не менее, опираясь на знания, полученные из опыта применения воланезорсена, наблюдается возрастающий интерес к перспективным новым препаратам, которые также нацелены на apoC-III, но имеют технические модификации,

ограничивающие потенциальные побочные эффекты [17].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению гипертриглицеридемии Европейского общества кардиологов 2025 года, гиполипидемический эффект при назначении бемпедоевой кислоты относительно не высок: снижение уровня холестерина ЛПНП составляет около 23 %, но все же бемпедоевая кислота может быть использована в различных сложных клинических ситуациях, особенно у пациентов с непереносимостью статинов, а также при назначении комбинированного лечения статинами и эзетимибом для достижения целевых значений ХС ЛПНП у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском [18, 19].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в феврале 2020 г. одобрило использование бемпедоевой кислоты в комбинации с другими препаратами для лечения взрослых пациентов, страдающих заболеваниями, связанными с высоким уровнем холестерина в крови, особенно в случаях, если ранее назначенная терапия оказалась неэффективной. Европейское агентство по контролю за качеством лекарственных препаратов (EMA) также одобрило бемпедоевую кислоту для лечения, направленного на снижение уровня холестерина в крови; она может быть использована для самостоятельного назначения и в комбинации с другими препаратами, включая статины, эзетимиб и пр. [20, 21].

Основные принципы гиполипидемической терапии, разработанные Европейским обществом кардиологов (ESC) предназначены для использования медицинскими работниками, но не отменяют индивидуальную врачебную ответственность за принятие соответствующих и точных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента [21]. Также ответственность медицинского работника заключается в проверке инструкций к назначению препарата, стандартов лечения, клинических рекомендаций, применяемых в каждой стране, а также в соблюдении этических норм своей профессии [22]. Терапии, такие как внутривенное введение гепарина, внутривенное введение инсулина у людей с нормогликемией и плазмаферез, продолжают широко использоваться в качестве лечебных вмешательств для быстрого снижения концентрации триглицеридов в сыворотке. Все эти методы связаны с риском побочных реакций, требуют дополнительных ресурсов и повышают затраты на

здравоохранение. Рандомизированные контролируемые клинические испытания этих методов лечения в целом показали более быстрое снижение уровня триглицеридов в плазме по сравнению с обычной поддерживающей терапией, при которой пациент не получает пищу через рот. Однако эти три метода лечения, как по отдельности, так и в комбинации, не показали эффективности в улучшении значимых показателей состояния здоровья [23].

С момента публикации Руководства ESC/EAS 2019 года по контролю за дислипидемиями проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований, результаты которых могут изменить подход к лечению пациентов [22, 24].

Бемпедоевая кислота снижает уровень ХС ЛПНП в крови на 23 % при монотерапии и на 18 % при сочетанном применении на фоне терапии статинами; на 38 % при комбинации с эзетимибом в фиксированной дозе [25]. Лечение бемпедоевой кислотой снижает уровень С-реактивного белка и не приводит к увеличению уровня гликированного гемоглобина HbA1c у пациентов с нормогликемией или с нарушением толерантности к глюкозе [26].

По данным CLEAR Outcomes Американской коллегии кардиологов (ACC) у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных событий и непереносимостью статинов при уровне ХС ЛПНП > 100 мг/дл бемпедоевая кислота снижает риск сердечно-сосудистых осложнений на 13 %. В группе первичной профилактики риск снизился на 30 % [27–29]; не выявлено повышения риска миалгий, тендинопатий или сахарного диабета 2 типа. Каждое снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л ( $\approx 38,7$  мг/дл) уменьшает риск серьезных сердечно-сосудистых событий на 22 % [30–32].

Пациенты, которые не могут принимать статины из-за побочных эффектов, требуют индивидуального подхода в гиполипидемической терапии. В таких случаях добавление нестероидного гиполипидемического агента к максимально переносимой дозе статинов является ценным вариантом. Снижение риска развития ССЗ с помощью эзетимиба у пожилых людей в возрасте  $\geq 75$  лет без ишемической болезни сердца было доказано в рамках рандомизированного открытого исследования EWTORIA [33, 34]. Рекомендовано добавлять такие препараты, как эзетимиб, моноклональные антитела (PCSK9) или бемпедоевую кислоту отдельно, или в ком-

бинации к статинам, для снижения уровня ХС ЛПНП, если целевые значения ХС ЛПНП не достигнуты при максимальной переносимой дозе статинов; выбор должен основываться на целевых показателях снижения ХС ЛПНП, предпочтениях пациента, доступности лечения и стоимости [35].

### **Особенности коррекции гипертриглицеридемии**

Уровни триглицеридов связаны с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от уровня ХС ЛПНП. В отношении медикаментозного лечения гипертриглицеридемии рабочая группа исследователей продолжает рекомендовать статины в качестве препарата первого выбора для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с высоким риском. В настоящее время доступные фибраты (гемфиброзил, фенофибрат, безафибрат) имеют умеренный эффект по снижению уровня триглицеридов. Фенофибрат и безафибрат приводят к небольшому снижению ХС ЛПНП, но не уменьшает общее количество летальных исходов от ССЗ (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сердечно-сосудистая смертность) или общую смертность у пациентов, лечившихся статинами [36, 37].

Исследование PROMINENT, в котором был изучен препарат пемафибрат, не подтвердило факта снижения сердечно-сосудистых событий за счет снижения уровня триглицеридов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Селективный модулятор альфа-рецепторов, активация которых ведет к пролиферации пероксисом (пемафибрат), не уменьшает риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таким образом, эффективность снижения триглицеридов в крови с помощью фибратов для уменьшения риска развития атеросклероза не была доказана [38, 39].

Проведено четыре крупных рандомизированных клинических исследования для оценки кардиопротективной роли статинов у пациентов с раком, получающих терапию на основе антрациклинов. Исследование STOP-CA было многоцентровым, двойным слепым, рандомизированным контролируемым, сравнивающим аторвастатин в суточной дозе 40 мг в день с плацебо у 300 пациентов с лимфомой [40, 41]. Препараты на основе антрациклинов являются ключевым компонентом нескольких схем химиотерапии для многих типов рака (например, рака молочной железы или лимфомы). Применение

подобных схем лечения связано с развитием сердечной недостаточности у 20 % пациентов. Наличие кардиопротективного эффекта у статинов соответствует рекомендациям класса IIa в руководствах по кардиоонкологии ESC 2022 года по лечению пациентов с высоким или очень высоким риском развития кардиотоксичности [42, 43]. Эффекты других липидснижающих препаратов, в том числе влияние на уровень фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и другие сердечно-сосудистые исходы у пациентов, получающих полихимиотерапию, не были подтверждены [44].

### **Эндокринологический взгляд на липидснижающую терапию**

Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) и Американская коллегия эндокринологов (ACE) выпустили собственные рекомендации по ведению пациентов с дислипидемией и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [45]. Впервые выделена категория экстремального сердечно-сосудистого риска, к ней отнесены лица: с прогрессирующей ИБС, включая случаи нестабильной стенокардии после достижения уровня ХС ЛПНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л); если ранее были выявлены сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом, хронической болезнью почек стадии 3–4 или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией; пациенты с наличием ранних сердечно-сосудистых заболеваний: у женщин младше 65 лет, мужчин младше 55 лет. Приоритетными препаратами в лечении остаются статины в монотерапии либо в комбинации с фибратами, при недостижении целевых показателей ХС-ЛПНП к стандартной терапии добавляются ингибиторы PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб). AACE предлагает использовать бемпедоевую кислоту в дополнение к обычному лечению при непереносимости статинов [46]. У пациентов с повышенным уровнем триглицеридов в крови и заболеваниями сердца AACE предлагает использовать эйкозапентаеновую кислоту в дополнение к стандартной терапии статинами (омега-3 жирные кислоты). Во всем мире рекомендуется применять чистую эйкозапентаеновую кислоту [47]. У пациентов с повышенным уровнем ХС ЛПНП без ССЗ, которые могут переносить статины, AACE рекомендует не использовать алирокумаб, эволокумаб или бемпедоевую кислоту [47, 48]. Согласно современным представлениям AACE, не рекомендует использовать ниацин

[45]. Эпидемиологические и генетические исследования в значительной степени поддерживают ассоциацию между высокими уровнями ХС ЛПНП в плазме и повышенным риском развития атеросклероза и стеноза аортального клапана [49]. На основе исследований из Великобритании, Дании и Соединенных Штатов Америки, наивысшие риски наблюдались для инфаркта миокарда и пороков аортального клапана, менее выраженные в случае заболевания периферических артерий и сердечной недостаточности, а наименьшие риски — для ишемического инсульта и сердечно-сосудистой и общей смертности [50, 51].

Концентрация ХС-ЛПНП в крови в основном определяется генетикой (>90 %), и уровень варьируется в зависимости от этнической принадлежности [52]. Измерение ХС ЛПНП следует выполнять как минимум один раз в жизни каждого пациента, либо при первом анализе липидного профиля, либо при следующем, если ранее уже проводились анализы липидного профиля. Скрининг ХС ЛПНП особенно актуален у молодых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или с ранним развитием атеросклероза, но без других идентифицируемых факторов риска, или с семейным анамнезом раннего развития атеросклероза, или с высокими уровнями ХС ЛПНП в крови, или у людей с умеренным риском развития ССЗ для принятия решений о лечении для улучшения классификации риска [53, 54].

#### **Особенности липидснижающей терапии у детей**

Благодаря появлению новых молекулярных технологий и методов врачи-клиницисты научились идентифицировать наследственные и приобретенные нарушения обмена веществ у детей. В литературе последних лет опубликованы данные о показателях липидного обмена у детей в зависимости от возраста, пола, сезонного фактора, географической зоны проживания [55]. У здоровых детей, проживающих в разных географических зонах, наблюдаются существенные различия показателей липидов в сыворотке крови.

В когортном исследовании TARGet Kids! (Торонто, Канада) среди детей в возрасте от 2 до 10 лет с дислипидемией использовались критерии экспертной панели по холестерину в крови у детей в рамках Национальной программы по изучению холестерина. Обученные научные со-

трудники изучали медицинские карты пациентов для выявления высокого уровня холестерина в крови детей. Все 768 детей были осмотрены врачами-педиатрами после того, когда в биохимическом анализе крови была выявлена высокий уровень холестерина в крови. Из общего количества пациентов выявлены дети с повышенным уровнем холестерина, у которых имелись факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний ( $n = 565$ , 73,6 %), и не получающих терапию, были и группы без имеющихся факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний ( $n = 11$ , 1,43 %). Также опубликованы данные при аномально высоком уровне холестерина ( $n = 4$ , 0,5 %), где врачи не направляли детей к врачам-липидологам и не начинали терапию статинами. По результатам данного исследования педиатры редко выявляли и начинали раннее лечение при повышенном уровне холестерина в крови, что, безусловно, является большой проблемой [56].

Для детей рекомендовано использование препарата питавастатин: у детей от 6 до 9 лет максимальная суточная доза составляет 2 мг. У детей от 10 лет и старше максимальная суточная доза составляет 4 мг. Безопасность и эффективность препарата питавастатин для детей до 6 лет не изучалась. Безопасность и эффективность применения эзетимиба в комбинации со статинами в качестве дополнения к диете для снижения уровня ХС ЛПНП были установлены для детей в возрасте 10 лет и старше с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией [57].

#### **Особенности липидснижающей терапии у пожилых людей**

У пожилых пациентов и пациентов старческого возраста часто выявляются нарушения липидного обмена, поэтому независимо от возраста польза от применения терапии, снижающей уровень липидов, в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий является бесспорной [58]. В метаанализе индивидуальных данных участников 28 рандомизированных контролируемых исследований, изучавших статины как в первичной, так и во вторичной профилактике, показано, что эффективность статинов в предотвращении крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) сохраняется даже у лиц старше 75 лет, однако наблюдается тенденция к снижению эффективности с возрастом [59]. Тем не менее, согласно данным рандомизированных клинических исследований



(РКИ) и метаанализов, явная польза от статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий наблюдается только у пациентов младше 75 лет [60].

Исследование CARDS, в котором приняли участие 2838 человек с сахарным диабетом 2 типа в возрасте 40–75 лет, изучало первичную профилактику с использованием аторвастатина в дозе 10 мг/сут. По сравнению с плацебо оно показало снижение относительного риска MACE на 37 % (95 %, ДИ: –52 до –17,  $p = 0,001$ ) [61]. Хотя снижение относительного риска было сопоставимо у пациентов в возрасте 65–75 лет и у тех, кому менее 65 лет (38 % (95 %, ДИ: –58 до –8,  $p = 0,017$ ) против 37 % (95 % ДИ: –57 до –7,  $p = 0,019$ )), абсолютное снижение риска было выше у пациентов старшей возрастной группы (3,9 % против 2,7 %), а число пролеченных пациентов для предотвращения одного события в течение четырех лет было меньше в группе 65–75 лет (21 против 33) [62]. Можно сделать вывод, что эти данные указывают на возрастающую пользу терапии статинами с возрастом.

#### **Особенности липидснижающей терапии у пациентов с ХБП**

У пациентов с ХБП С1–С5 с гиперхолестеринемией ЛПНП при отсутствии противопоказаний рекомендуется лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы с целью предупреждения сердечно-сосудистых событий и снижения сердечно-сосудистой и общей смертности. Лечение гиполипидемическими средствами было связано со снижением сердечно-сосудистых заболеваний на 36 % и смертности от всех причин на 26 %. Помимо эффектов в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков, известно, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут снижать протеинурию и темпы прогрессирования ХБП [63]. Ренопротективные эффекты пропорциональны дозе и длительности терапии, поэтому дозу ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с ХБП следует титровать до достижения субмаксимальных и максимальных рекомендуемых доз, в отсутствие побочных эффектов.

У пациентов с ХБП С3–С5 аторвастатин в дозе 80 мг/сутки и розувастатин (в дозах, эквивалентных 20 мг симвастатина) более эффективны, чем другие препараты этой группы. Позитивное действие ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на течение ХБП может быть обусловлено множественными (плейотропными) механизмами, не

зависимыми от гиполипидемического действия. Снижение ХС ЛПНП на фоне лечения является существенным, но не основным модификатором предупреждения сердечно-сосудистых событий [64, 65]

#### **Особенности липидснижающей терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов**

Люди с ВИЧ-инфекцией имеют в 2 раза больший риск развития атеросклеротических событий по сравнению с общей популяцией [66]. Основными причинами являются хроническое воспаление, активация иммунной системы, дислипидемия, вызванная антиретровирусной терапией (АРВТ), и традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [67]. Согласно рекомендациям ESC/EAS 2019 года гиполипидемическая терапия (в основном статинами), должна рассматриваться у пациентов с ВИЧ и дислипидемией для достижения целевого уровня ХС ЛПНП, установленного для пациентов с высоким риском [68, 69]. Стоит отметить, что риск развития миопатии и сахарного диабета у пациентов с ВИЧ-статусом, получающих питавастин, был выше, чем в общей популяции [70]. Совместное применение определенных статинов и специфических противовирусных препаратов может привести к значительным лекарственным взаимодействиям, выбор статина должен основываться на возможных лекарственных взаимодействиях. Терапия статинами требуется у пациентов с ВИЧ в возрасте  $\geq 40$  лет для первичной профилактики. Имеются также данные о снижении ХС ЛПНП и хорошей переносимости терапии при назначении таких препаратов, как эзетимиб и ингибиторы PCSK9 [71].

Назначение эзетимиба в рамках монотерапии или в комбинации со статинами снижает уровень ХС ЛПНП у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ терапию, в такой же степени, как и у людей без ВИЧ-инфекции, и хорошо переносится. Эволокумаб также снижает уровень ХС ЛПНП на 56,9 % в сравнении с плацебо и имеет хорошую переносимость [72]. Данных об изучении эффективности и безопасности бемпедоевой кислоты или икозапентаэтилового эфира у пациентов с ВИЧ пока нет.

#### **Дислипидемия и эндокринологические пациенты**

Сахарный диабет 2 типа связан с характерным типом дислипидемии, часто называемой

диабетической дислипидемией. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа часто наблюдаются низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышенный уровень мелких плотных частиц ХС ЛПНП и повышенный уровень ТГ. Снижение ХС ЛПНП является краеугольным камнем в управлении диабетической дислипидемией, и статины остаются основой терапии. Также показано, что ингибитор всасывания холестерина эзетимиб и ингибиторы PCSK9 снижают риск у пациентов с сахарным диабетом. Недавно омега-3 жирная эйкозапентаеновая кислота (ЕРА) в виде икосапентаэтила также показала эффективность в снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с диабетом. На сегодняшний день ни один препарат, направленный на повышение уровня ХС ЛПВП, не показал сердечно-сосудистой пользы у пациентов на фоне терапии статинами. Диабетическая дислипидемия является значительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, и терапия для снижения ХС ЛПНП с использованием статинов, ингибиторов PCSK9 и эзетимиба продолжает оставаться основной стратегией для снижения сердечно-сосудистого риска [73].

У людей с ожирением жировая ткань может накапливать более 50 % общего количества свободного холестерина в организме. Триглицериды могут составлять до 99 % всех липидных соединений в жировой ткани. Потенциал расширения жировой ткани объясняет наибольшее различие веса у большинства людей, при этом процент жира в организме может варьироваться от менее 5 % до более 60 %. Хотя исследования популяций показывают умеренное повышение уровня ХС ЛПНП в крови при избыточной массе тела, адипосопатическая дислипидемия при увеличении жировой массы чаще всего включает повышение триглицеридов, снижение ХС ЛПВП, увеличение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС не-ЛПВП), повышение аполипопротеина В, увеличение концентрации частиц ХС ЛПНП и увеличение числа маленьких, плотных частиц ХС ЛПНП [74].

Подтверждено, что гормоны щитовидной железы регулируют производство, выведение и процессы трансформации холестерина в организме млекопитающих. Более того, новые данные свидетельствуют о том, что тиреотропный гормон также может участвовать в регуляции метаболизма липидов в сыворотке, независимо от гормонов щитовидной железы, что дополнительно способствует патологическому развитию дислипидемии.

Однако механизмы этого процесса полностью не выяснены. Недавно несколько исследований показали, что патологическое развитие дислипидемии, связанной с гипотиреозом, может быть связано с пониженной концентрацией гормонов щитовидной железы в сыворотке и повышенной концентрацией тиреотропного гормона в сыворотке [75]. Данный факт указывает на то, что гипотиреоз может вызывать дислипидемию и связанные с ней кардиометаболические заболевания. Кроме того, несколько недавно выявленных модуляторных биомаркеров, таких как про-протеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), белки ангиопоэтинподобные (ANGPTLs) и факторы роста фибробластов (FGFs), могут играть важную роль в регуляции дислипидемии, вызванной гипотиреозом. Более того, при состоянии гипотиреоза выявляются дисфункциональные частицы ХС ЛПВП. К такому выводу пришли ученые из Китая в 2022 г. [76].

#### **Особенности формирования диетического питания для коррекции липидных нарушений**

Роль диетического питания в снижении атерогенных уровней липидов в крови и снижении сердечно-сосудистого риска подробно обсуждается в Руководствах ESC/EAS 2019 года [77]. Здоровое питание обычно определяется как «соблюдение диеты, богатой продуктами с низким содержанием насыщенных жиров, с акцентом на цельнозерновые продукты, овощи, фрукты и рыбу» [78, 79]. Однако, что касается пищевых добавок, то убедительных доказательств снижения сердечно-сосудистого риска с их помощью не было получено. Сообщалось о клинически значимом гипохолестеринемическом эффекте красного дрожжевого риса, но убедительных доказательств клинической пользы его применения не представлено [80, 81]. Аналогично, не было получено доказательств того, что добавление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) может снизить уровни ХС-ЛПНП или уменьшить риск сердечно-сосудистых событий, за исключением высоких доз очищенного икосапентаэла, используемого в контексте коррекции гипертриглицеридемии [82, 83]. Недавнее исследование SPORT было рандомизированным, участники ( $n = 199$ ) были разделены на три группы: первая группа ежедневно принимала розувастатин в дозе 5 мг, вторая группа плацебо и третья группа с пищевой коррекцией: рыбий жир, корица, чеснок, куркума, растительные стеролы или красный

рис с дрожжами ежедневно. На 28-й день клинически значимое снижение ХС ЛПНП выявлено в группе пациентов с применением розувастатина, ни одна из пищевых добавок не привела к значительному снижению ХС ЛПНП по сравнению с плацебо [84, 85].

Фитостеролы уменьшают всасывание холестерина в просвете кишечника и увеличивают выведение холестерина, тем самым могут снизить уровень ХС ЛПНП примерно на 10 % без зарегистрированных неблагоприятных событий [86, 87]. Нет исследований, доказывающих применение фитостеролов для уменьшения риска сердечно-сосудистых исходов.

### Заключение

Статины остаются первой линией гиполипидемической терапии, но их непереносимость встречается у 5–30 % пациентов. Имеются убедительные доказательства того, что терапия бемпедоевой кислотой в качестве дополнения к схемам лечения статинами и/или эзетимибом, а также в монотерапии эффективно снижает уровень ХС ЛПНП и риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Бемпедоевая кислота — эффективная альтернатива для пациентов с непереносимостью статинов, а также дополнительный препарат к максимально переносимой дозе статинов для достижения целевых уровней ХС ЛПНП. Препарат позволяет достигать целевого уровня ЛПНП в большинстве случаев, что сказывается на уменьшении развития сердечно-сосудистых осложнений, профилактике повторных госпитализаций и снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин.

### Список литературы / References

1. Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А., Тамаева Б.М., Соколов А.А., Ершова А.И. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2023; 1 (50): 5–18. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001 [Chubykina U.V., Yezhov M.V., Rozhkova T.A., Tamaeva B.M., Sokolov A.A., Ershova A.I. Five-year observation period of patients with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia in the RENESSANS registry. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2023; 1 (50): 5–18, (In Russ.) doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001]
2. Стахнева Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Шрамко В.С., Рагино Ю.И. Механизмы сосудистого старения. *Бюл. сиб. медицины*, 2022; 21 (2):186–194. doi: 10.20538/1682-0363-2022-2-186-194 [Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Shramko V.S., Ragino Yu.I. Mechanisms of vascular aging. *Bull. Sib. Med.*, 2022; 21 (2): 186–194. (In Russ.) doi: 10.20538/1682-0363-2022-2-186-194]
3. Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Бойцов С.А., Ткачук В.А. Ассоциация молекулярно-генетических факторов с признаками нестабильности атеросклеротических поражений. *Рос. кардиол. журн.* 2018. (8): 32–38. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-32-38. [Balatsky A.V., Samokhodskaya L.M., Boytsov S.A., Tkachuk V.A. Association of molecular-genetic factors with signs of instability of atherosclerotic lesions. *Rus. J. Cardiol.*, 2018; (8): 32–38. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2018-8-32-38]
4. Олейников В.Э., Хромова А.А., Саламова Л.И., Полежаева К.Н., Томашевская Ю.А. Параметры артериальной ригидности как неинвазивные маркеры ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2023; 3 (52): 44–51. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0005 [Oleynikov V.E., Khromova A.A., Salyamova L.I., Polezhaeva K.N., Tomashevskaya Yu.A. Arterial stiffness parameters as non-invasive markers of ischemic heart disease in young adults. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*, 2023; 3 (52): 44–51. (In Russ.) doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0005]
5. Ершова А.И., Балахонова Т.В., Иванова А.А. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2020; 19 (2): 75–81. doi: 10.15829/1728-88002020-2441 [Ershova A.I., Balakhonova T.V., Ivanova A.A. The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of atherosclerosis of the carotid and femoral arteries. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2020; 19 (2): 75–81 (In Russ.) doi: 10.15829/1728-88002020-2441]
6. Хлынова О.В., Шишкина Е.А., Абгарян Н.И. Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2020; 19 (3): 155–160. doi: 10.22263/2312-4156.2020.19 (3).155-60 [Khlynova O.V., Shishkina E.A., Abgarian N.I. Cytokine status of a patient with myocardial infarction as a possible predictor of the degree of coronary atherosclerosis. *Kardiovaskular Terapiy and Profilaktika*, 2020; 19 (3): 155–160. (In Russ.) doi: 10.22263/2312-4156.2020.19 (3).155-60]
7. Ascaso J.F., Civeira F., Guisjarro C., López Miranda J., Masana L., Mostaza J.M., Pedro-Botet J., Pintó X., Valdivielso P. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice. Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin. Investig. Arterioscler.*, 2019; 31 (3): 128–139. doi: 10.1016/j.arteri.2019.04.002
8. Hao Q., Aertgeerts B., Guyatt G., Bekkering G.E., Vandvik P.O., Khan S.U., Rodondi N., Jackson R., Reny J.L., Al Ansary L., van Driel M., Assendelft W.J.J., Agoritsas T., Spencer F., Siemieniuk R.A.C., Lytvyn L., Heen A.F., Zhao Q., Riaz I.B., Ramaekers D., Okwen P.M., Zhu Y., Dawson A., Ovidiu M.C., Vanbrabant W., Li S., Delvaux N. PCSK9 inhibitors and ezetimibe for the reduction of cardiovascular events: a clinical practice guideline with risk-stratified recommendations. *B.M.J.*, 2022; 377: e069066. doi: 10.1136/bmj-2021-069066



9. Korneva V.A., Kuznetsova T.Y. Features of the management of patients during changing the drugs that affect proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Kardiologiya*, 2025; 65 (6): 74–80. doi: 10.18087/cardio.2025.6.n2950
10. Lucchi T., Cesari M., Vergani C. Dislipidemia and lipid lowering drugs: from guidelines to clinical practice. An updated review of the literature. *Recenti. Prog. Med.*, 2020. Jul–Aug; 111 (7): 426–443. doi: 10.1701/3407.33925
11. Сергиенко И.В., Ежов М.В., Гуревич В.С., Зафирки В.К., Баров П.А., Цыганкова О.В. Сравнительная эффективность и безопасность монотерапии статинами и их комбинации с эзетимибом. Результаты российского ретроспективного наблюдательного исследования УНИСОН. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2022; 4 (49): 25–38. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0003 [Sergienko I.V., Ezhov M.V., Gurevich V.S., Zafiraki V.K., Barov P.A., Tsygankova O.V. Comparative efficacy and safety of statins monotherapy and their combination with ezetimibe Results of the Russian retrospective observational study UNISON. *Atherosclerosis and dyslipidemia*, 2022; 4 (49): 25–38. (In Russ.) doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0003]
12. Alloubani A., Nimer R., Samara R. Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review. *Curr. Cardiol. Rev.*, 2021; (6): e051121189015. doi: 10.2174/1573403X16999201210200342
13. Garg A., Radhakrishnan S. Pediatric hyperlipidemia. *Indian Heart. J.*, 2024; 76 Suppl 1 (Suppl 1): S104–S107. doi: 10.1016/j.ihj.2023.11.269
14. Lazarte J., Hegele R.A. Volanesorsen for treatment of familial chylomicronemia syndrome. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2021; 19 (8): 685–693. doi: 10.1080/14779072.2021.1955348
15. Pedro-Botet J., Climent E., Gabarró N., Millán J. Familial combined hyperlipidaemia/polygenic mixed hyperlipidaemia. *Clin Investig Arterioscler.*, 2021. May; 33 Suppl 2: 43–49. doi: 10.1016/j.arteri.2020.12.013
16. Blasco M., Ascaso J.F. En representación del grupo de Dislipidemia Aterogénica de la SEA. Control of the overall lipid profile. *Clin. Investig. Arterioscler.*, 2019. Dec. 31; Suppl. 2: 34–41. doi: 10.1016/j.arteri.2019.10.002
17. Wilkinson M.J., Shapiro M.D. Immune-Mediated Inflammatory Diseases, Dyslipidemia, and Cardiovascular Risk: A Complex Interplay. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2024. Dec.; 44 (12): 2396–2406. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.319983
18. Capuozzo M., Ottaiano A., Cinque C., Farace S., Ferrara F. Cutting-edge lipid-lowering pharmacological therapies: Improving lipid control beyond statins. *Hipertens. Riesgo Vasc.*, 2025; 42 (2): 116–127. doi: 10.1016/j.hipert.2024.12.002
19. Ruscica M., Sirtori C.R., Carugo S., Banach M., Corsini A. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2022. Oct.; 24 (10): 791–801. doi: 10.1007/s11883-022-01054-2
20. Masson W., Barbagelata L., Lobo M., Nogueira J.P. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes. *Rev. Clin. Esp. (Barc.)*, 2022; 222 (4): 251–253. doi: 10.1016/j.rceng.2021.11.003
21. Nissen S.E., Lincoff A.M., Brennan D., Ray K.K., Mason D., Kastelein J.J.P., Thompson P.D., Libby P., Cho L., Plutzky J., Bays H.E., Moriarty P.M., Menon V., Grobbee D.E., Louie M.J., Chen C.F., Li N., Bloedon L., Robinson P., Horner M., Sasiela W.J., McCluskey J., Davey D., Fajardo-Campos P., Petrovic P., Fedacko J., Zmuda W., Lukyanov Y., Nicholls S.J.; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N. Engl. J. Med.*, 2023. Apr. 13; 388 (15): 1353–1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024
22. Nicholls S.J., Nelson A.J., Lincoff A.M., Brennan D., Ray K.K., Cho L., Menon V., Li N., Bloedon L., Nissen S.E. Impact of Bempedoic Acid on Total Cardiovascular Events: A Prespecified Analysis of the CLEAR Outcomes Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2024. Mar. 1; 9 (3): 245–253. doi: 10.1001/jamacardio.2023.5155
23. Syed-Abdul M.M., Tian L., Hegele R.A., Lewis G.F. Futility of plasmapheresis, insulin in normoglycaemic individuals, or heparin in the treatment of hypertriglyceridaemia-induced acute pancreatitis. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2025; 13 (6): 528–536. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00028-2
24. Wagner M., Leefmann J., Künzel S.R., Schmidt M.M., El-Armouche A. Bempedoinsäure [Bempedoic Acid]. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2021. Apr.; 146 (8): 552–558. doi: 10.1055/a-1136-4356
25. Yamashita S., Kiyosue A., Fujita H., Yokota D., Nakamura Y., Yasuda S. Efficacy and safety of bempedoic acid in Japanese patients with hypercholesterolemia – a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (the CLEAR-J Trial). *Circ. J.*, 2025; 89 (8): 1256–1265. doi: 10.1253/circj.CJ-25-0089
26. Ballantyne C.M., Bays H., Catapano A.L., Goldberg A., Ray K.K., Saseen J.J. Role of bempedoic acid in clinical practice. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2021; 35 (4): 853–864. doi: 10.1007/s10557-021-07147-5
27. Kuwabara M., Sasaki J., Ouchi Y., Oikawa S., Nakagawa K., Sato M., Koba S., Kono S., Saikawa T., Arai H. Higher cholesterol absorption marker at baseline predicts fewer cardiovascular events in elderly patients receiving hypercholesterolemia treatment: The KEEP Study. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2024; 13 (3): e031865. doi: 10.1161/JAHA.123.031865
28. Makhmudova U., Schulze P.C., Davis H.R., Weingärtner O. Lipid lowering in patients 75 years and older. *World J. Cardiol.*, 2021; 13 (10): 526–532. doi: 10.4330/wjc.v13.i10.526
29. Albosta M., Grant J.K., Michos E.D. Bempedoic Acid: Lipid Lowering for Cardiovascular Disease Prevention. *Heart Int.*, 2023. Nov. 1; 17 (2): 27–34. doi: 10.17925/HI.2023.17.2.1
30. Basurto M.L., Abdo-Francis M., Aguilar-Salinas C.A., Balcázar-Hernández L.J., Borrayo-Sánchez G., Castro-Narro G.E., Chávez-Negrete A., Díaz-Aragón A., Enciso-Muñoz J.M., Fernández-Barros C., Ferreira-Hermosillo A., González-Chávez A., Guerra-López A., Gómez-Díaz R., Molina-Ayala M., Rodríguez-Gilabert C., Ruiz-Gastelum E., Tomás-López J.C., Vargas-Sánchez H.R., Ruiz-Gastelum E. Dyslipidemia: recommendations for diagnosis and treatment at the first level of medical contact. *Gac. Med. Mex.*, 2024; 160 (4): 354–362. doi: 10.24875/GMM.M24000916
31. Ferrara F., Zovi A., Langella R., Panico A., Scognamiglio M., Trama U., Nava E., Capuozzo M., Primiano F., Russo G. The sustainability of hypercholesterolemia treatment: New drugs have made such therapy more expensive. *Hipertens. Riesgo Vasc.* 2025. Aug 16; S1889–1837(25)00048-0. doi: 10.1016/j.hipert.2025.05.002



32. Kiss L., Für G., Pisipati S., Rajalingamgari P., Ewald N., Singh V., Rakonczay Z. Jr. Mechanisms linking hypertriglyceridemia to acute pancreatitis. *Acta Physiol. (Oxf.)*, 2023. Mar; 237 (3): e13916. doi: 10.1111/apha.13916
33. Fruchart J.C., Fruchart-Najib J., Yamashita S., Libby P., Yokote K., Kodama T., Tomita Y., Ridker P.M., Hermans M.P., Zambon A. Lessons from PROMINENT and prospects for pemafibrate. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2024. Jul 29; 23 (1): 279. doi: 10.1186/s12933-024-02305
34. Neilan T.G., Quinaglia T., Onoue T., Mahmood S.S., Drobní Z.D., Gilman H.K., Smith A., Heemelaar J.C., Brahmabhatt P., Ho J.S., Sama S., Svoboda J., Neuberg D.S., Abramson J.S., Hochberg E.P., Barnes J.A., Armand P., Jacobsen E.D., Jacobson C.A., Kim A.I., Soumerai J.D., Han Y., Friedman R.S., Lacasce A.S., Ky B., Landsburg D., Nasta S., Kwong R.Y., Jerosch-Herold M., Redd R.A., Hua L., Januzzi J.L., Asnani A., Mousavi N., Scherrer-Crosbie M. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2023. Aug 8; 330 (6): 528–536. doi: 10.1001/jama.2023.11887
35. Juhasz V., Quinaglia T., Drobní Z.D., Heemelaar J.C., Neuberg D.S., Han Y., Ky B., Kwong R.Y., Januzzi J.L., Asnani A., Redd R.A., Mousavi N., Jerosch-Herold M., Scherrer-Crosbie M., Neilan T.G. Atorvastatin and Myocardial Extracellular Volume Expansion During Anthracycline-Based Chemotherapy. *JACC Cardio Oncol.*, 2025. Feb; 7 (2): 125–137. doi: 10.1016/j.jacc.2024.11.008
36. Nabati M., Janbabai G., Esmailian J., Yazdani J. Effect of rosuvastatin in preventing chemotherapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2019; 24: 233–241. doi: 10.1177/1074248418821721
37. Hundley W.G., D'Agostino R. Jr., Crotts T., Craver K., Hackney M.H., Jordan J.H. Statins and left ventricular ejection fraction following doxorubicin treatment. *NEJM Evid.*, 2022; 1: 10. doi:10.1056/EVIDo2200097
38. Thavendiranathan P., Houbois C., Marwick T.H., Kei T., Saha S., Runeckles K. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.*, 2023; 9: 515–525. doi:10.1093/ehjcvp/pvad031
39. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur. Heart J.* 2022; 43: 4229–361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac24439
40. Wojda A., Janczy A., Małgorzewicz S. Mediterranean, vegetarian and vegan diets as practical outtakes of EAS and ACC/AHA recommendations for lowering lipid profile. *Acta Biochim. Pol.*, 2021. Feb 5; 68 (1): 41–48. doi: 10.18388/abp.2020.5515
41. Qiu L., Xie M., Zhou M., Liu X., Hu Z., Wu L. Restoration of FVIII Function and Phenotypic Rescue in Hemophilia A Mice by Transplantation of MSCs Derived From F8-Modified iPSCs. *Front Cell Dev. Biol.*, 2021. Feb 11; 9: 630353. doi: 10.3389/fcell.2021.630353
42. Sun Y., Wang J., Guo X., Zhu N., Niu L., Ding X., Xie Z., Chen X., Yang F. Oleic Acid and Eicosapentaenoic Acid Reverse Palmitic Acid-induced Insulin Resistance in Human HepG2 Cells via the Reactive Oxygen Species/JUN Pathway. *Genom. Proteom. Bioinform.*, 2021; 19 (5): 754–771. doi: 10.1016/j.gpb.2019.06.005
43. Tomczyk M., Heilesen J.L., Babiarz M., Calder P.C. Athletes Can Benefit from Increased Intake of EPA and DHA—Evaluating the Evidence. *Nutrients*, 2023;15 (23): 4925. doi: 10.3390/nu15234925
44. Miyauchi K., Iwata H., Nishizaki Y., Inoue T., Hirayama A., Kimura K., Ozaki Y., Murohara T., Ueshima K., Kuwabara Y., Tanaka-Mizuno S., Yanagisawa N., Sato T., Daida H.; RESPECT-EPA Investigators. Randomized Trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy-Statins and Eicosapentaenoic Acid (RESPECT-EPA). *Circulation*, 2024. Aug 6; 150 (6): 425–434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065520
45. D'Andrea E., Hey S.P., Ramirez C.L., Kesselheim A.S. Assessment of the role of niacin in managing cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw. Open*, 2019; 2 (4): e192224. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.2224
46. Zubieliene K., Valteryte G., Jonaitiene N., Žaliaduonyte D., Zabiela V. Familial Hypercholesterolemia and Its Current Diagnostics and Treatment Possibilities: A Literature Analysis. *Medicina (Kaunas)*, 2022. Nov 17; 58 (11): 1665. doi: 10.3390/medicina581116657
47. Wierzbicki A.S., Kim E.J., Esan O., Ramachandran R. Hypertriglyceridaemia: an update. *J. Clin. Pathol.*, 2022. Dec; 75 (12): 798–806. doi: 10.1136/jclinpath-2021-207719
48. Wu P., Yao Y., Kang H., Wang B., Cheng Y., Su X. Molecular Linkage under the Bicuspid Aortic Valve with Dyslipidemia. *Front Biosci. (Landmark Ed.)*, 2023. Feb 22; 28 (2): 32. doi: 10.31083/j.fbl2802032
49. Diederichsen A., Lindholt J.S., Møller J.E., Gerke O., Rasmussen L.M., Dahl J.S. Sex Differences in Factors Associated With Progression of Aortic Valve Calcification in the General Population. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2022;15 (1): e013165. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013165
50. Moscarelli M., Paparella D., Angelini G.D., Giannini F., Contegiacomo G., Marchese A., Nasso G., Albertini A., Fat-touch K., Speziale G. The influence of metabolic syndrome in heart valve intervention. A multi-centric study. *J. Card. Surg.*, 2022. Dec; 37 (12): 5063–5072. doi: 10.1111/jocs.17204
51. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. 2019 ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.*, 2020; 41: 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
52. Kalstad A.A., Myhre P.L., Laake K., Tveit S.H., Schmidt E.B., Smith P. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation*, 2021; 143: 528–539. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209
53. Laffin L.J., Bruemmer D., Garcia M., Brennan D.M., McErlean E., Jacoby D.S. Comparative effects of low-dose rosuvastatin, placebo, and dietary supplements on lipids and inflammatory biomarkers. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2023; 81: 1–12. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.013
54. O'Bryan E., McKay C.D., Eades S., Gubhaju L., Pearson O., Kerr J.A., Brown A., Azzopardi P.S. Cardiometabolic risk markers for aboriginal and torres strait islander children

- and youths: a systematic review of data quality and population prevalence. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*, 2023. Jun 26; 20 (13): 6228. doi: 10.3390/ijerph20136228. PMID: 37444076; PMCID: PMC10341665
55. Zhuang H., Lin Z., Zeng S., Jiang M., Chen L., Jiang X., Xu Y. Dyslipidemia may be a risk factor for progression in children with IgA nephropathy. *Pediatr. Nephrol.*, 2022; 37 (12): 3147–3156. doi: 10.1007/s00467-022-05480-x
  56. Tom K.N., Polack A.M., de Silva N.D., Wong J.P., Keown-Stoneman C.D.G., Maguire J.L., Birken C.S., Wong P.D. Childhood dyslipidemia: Clinician management practices in the primary care setting. *Paediatr. Child. Health*, 2024; 29 (8): 507–513. doi: 10.1093/pch/pxae018
  57. Государственный Реестр лекарственных средств, <http://www.grls.rosminzdrav.ru>
  58. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. Нарушения липидного обмена. *Клинические рекомендации 2023. Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (5): 5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471 [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russ. J. Cardiol.*, 2023; 28 (5): 5471. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471]
  59. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*, 2019; 393 (10170): 407–415. doi:10.1016/S0140-6736(18)31942-1
  60. Bao A., Karalis D.G. Statin Therapy for Primary and Secondary Prevention in Older Adults. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2024; 27 (1): 11. doi: 10.1007/s11883-024-01257-9
  61. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2020; 364 (9435): 685–696. doi:10.1016/S0140-6736(04)16895-5
  62. Neil H.A., DeMicco D.A., Luo D. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65–75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care*, 2020; 29 (11): 2378–2384. doi: 10.2337/dc06-0872
  63. Theofilis P., Vordoni A., Koukoulaki M., Vlachopoulos G., Kalaitzidis R.G. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease: Contemporary Concepts and Future Therapeutic Perspectives. *Am. J. Nephrol.*, 2021; 52 (9): 693–701. doi: 10.1159/000518456
  64. Scurt F.G., Ganz M.J., Herzog C., Bose K., Mertens P.R., Chatzikyrkou C. Association of metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Obes. Rev.*, 2024; 25(1): e13649. doi: 10.1111/obr.13649
  65. Theofilis P., Vlachakis P.K., Karakasis P., Kalaitzidis R.G. Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease: Implications for Cardiovascular and Renal Risk. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2025. 21; 27 (1): 41. doi: 10.1007/s11883-025-01290-2
  66. Shah A.S.V., Stelzle D., Lee K.K., Beck E.J., Alam S., Clifford S. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2018; 138: 1100–1112. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369
  67. Ntsekhe M., Baker J.V. Cardiovascular disease among persons living with HIV: new insights into pathogenesis and clinical manifestations in a global context. *Circulation*, 2023; 147: 83–100. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057443
  68. Triant V.A., Perez J., Regan S., Massaro J.M., Meigs J.B., Grinspoon S.K. Cardiovascular risk prediction functions underestimate risk in HIV infection. *Circulation*, 2018; 137: 2203–2214. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028975
  69. Kentoffio K., Temu T.M., Shakil S.S., Zanni M.V., Longenecker C.T. Cardiovascular disease risk in women living with HIV. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2022; 17: 270–278. doi: 10.1097/COH.0000000000000756
  70. Saeedi R., Johns K., Frohlich J., Bennett M.T., Bondy G. Lipid lowering efficacy and safety of ezetimibe combined with rosuvastatin compared with titrating rosuvastatin monotherapy in HIV-positive patients. *Lipids Health Dis.*, 2015; 14: 57. doi: 10.1186/s12944-015-0054-x
  71. Boccara F., Kumar P.N., Caramelli B., Calmy A., Lopez J.A.G., Bray S. Evolocumab in HIV-infected patients with dyslipidemia: primary results of the randomized, double-blind BEIJERINCK study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 75: 2570–2584. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.025
  72. Cardozo F.A.M., Bichuette L.D., Caramelli B. Evolocumab for the reduction of cardiovascular risk in HIV patients: is this a clinician's best option for HIV patients? *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2025. Jan–Feb; 23 (1-2): 15–21. doi: 10.1080/14779072.2025.2463348
  73. Bahiru E., Hsiao R., Phillipson D., Watson K.E. Mechanisms and Treatment of Dyslipidemia in Diabetes. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2021; 23 (4): 26. doi: 10.1007/s11886-021-01455-w
  74. Bays H.E., Kirkpatrick C.F., Maki K.C., Toth P.P., Morgan R.T., Tondt J., Christensen S.M., Dixon D.L., Jacobson T.A. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: A joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024. *J. Clin. Lipidol.*, 2024; 18 (3): e320–e350. doi: 10.1016/j.jacl.2024.04.001
  75. Su X., Chen X., Peng H., Song J., Wang B., Wu X. Novel insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, 2022; 22 (3): 326–339. doi: 10.17305/bjbm.2021.6606
  76. Su X., Peng H., Chen X., Wu X., Wang B. Hyperlipidemia and hypothyroidism. *Clin. Chim. Acta.*, 2022; 527: 61–70. doi: 10.1016/j.cca.2022.01.006
  77. Kochan Z., Szupryczynska N., Malgorzewicz S., Karbowska J. Dietary Lipids and Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 2021. Sep 9; 13 (9): 3138. doi: 10.3390/nu13093138
  78. Kirkpatrick C.F., Sikand G., Petersen K.S., Anderson C.A.M., Aspry K.E., Bolick J.P., Kris-Etherton P.M., Maki K.C. Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: A Clinical Perspective from the National Lipid Association. *J. Clin. Lipidol.*, 2023. Jul–Aug; 17 (4): 428–451. doi: 10.1016/j.jacl.2023.05.099
  79. Berisha H., Hattab R., Comi L., Giglione C., Migliaccio S., Magni P. Nutrition and Lifestyle Interventions in Managing Dyslipidemia and Cardiometabolic Risk. *Nutrients*, 2025 Feb 23; 17 (5): 776. doi: 10.3390/nu17050776
  80. Osadnik T., Goławski M., Lewandowski P., Morze J., Osadnik K., Pawlas N., Lejawa M., Jakubiak G.K., Mazur A., Schwingshackl L., Gąsior M., Banach M. A network meta-analysis on the comparative effect of nutraceuticals on lipid

- profile in adults. *Pharmacol. Res.*, 2022. Sep; 183: 106402. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106402
81. Cicero A.F.G., Fogacci F., Stoian A.P., Toth P.P. Red Yeast Rice for the Improvement of Lipid Profiles in Mild-to-Moderate Hypercholesterolemia: A Narrative Review. *Nutrients*, 2023. May 12; 15 (10): 2288. doi: 10.3390/nu15102288
  82. Chait A. Hypertriglyceridemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2022. Sep; 51 (3): 539–555. doi: 10.1016/j.ecl.2022.02.010
  83. Patel S.B., Wyne K.L., Afreen S., Belalcazar L.M., Bird M.D., Coles S., Marrs J.C., Peng C.C., Pulipati V.P., Sultan S., Zilbermint M. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Management of Adults With Dyslipidemia. *Endocr. Pract.*, 2025. Feb; 31 (2): 236–262. doi: 10.1016/j.eprac.2024.09.016
  84. Mosteoru S., Gaiță L., Gaiță D. Sport as Medicine for Dyslipidemia (and Other Risk Factors). *Curr. Atheroscler. Rep.* 2023. Sep; 25 (9): 613–617. doi: 10.1007/s11883-023-01133-y
  85. Laffin L.J., Bruemmer D., Garcia M., Brennan D.M., McErlan E., Jacoby D.S., Michos E.D., Ridker P.M., Wang T.Y., Watson K.E., Hutchinson H.G., Nissen S.E. Comparative Effects of Low-Dose Rosuvastatin, Placebo, and Dietary Supplements on Lipids and Inflammatory Biomarkers. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2023. Jan 3; 81 (1): 1–12. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.013
  86. Lôbo I.M.B., Bordallo C.O.S., Sacramento J.M., Leite L.O., Santana P.D.S. Phytosterol supplementation in capsules or tablets as adjunctive treatment for hypercholesterolemia: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Nutr. ESPEN*, 2023. Oct; 57: 718–729. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.08.022
  87. Stellaard F., Lütjohann D. Phytosterol-Enriched Dietary Supplements for Lowering Plasma LDL-Cholesterol: Yes or No? *Nutrients*, 2025. Feb 12; 17 (4): 654. doi: 10.3390/nu17040654

#### Сведения об авторах:

**Иван Андреевич Галочкин**, врач-кардиолог, Новосибирск, Россия, ORCID: 0009-0001-9877-3719, e-mail: ivan.galochkin.96@mail.ru

**Юлия С. Бахарева**, младший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3468-6154

#### Information about the authors:

**Ivan A. Galochkin**, cardiologist, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0009-0001-9877-3719, e-mail: ivan.galochkin.96@mail.ru

**Yulia S. Bakhareva**, junior researcher, laboratory of clinical, population based and preventive research on internal and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3468-6154

Статья поступила 15.11.2025

После доработки 02.12.2025

Принята к печати 03.12.2025

Received 15.11.2025

Revision received 02.12.2025

Accepted 03.12.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-453-464

## Микросомальный белок-переносчик триглицеридов: молекулярная генетика, функциональные механизмы и клиническое значение

А.С. Асекритова<sup>1, 2</sup>, А.В. Павлова<sup>1</sup>, С.В. Михайлова<sup>3</sup>, Д.Е. Иванощук<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Государственное автономное учреждение республики Саха (Якутия)  
Республиканская клиническая больница № 3  
Россия, 677027, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Горького, 94

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»  
Россия, 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр  
Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»  
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

### Аннотация

Цель настоящей работы — провести комплексный обзор структурно-функциональной организации гена *MTTP* и кодируемого им микросомального белка-переносчика триглицеридов (МБПТ), охарактеризовать его патогенные варианты и описать молекулярные механизмы их действия. МБПТ является ключевым регулятором липидного обмена, необходимым для сборки и секреции аполипопротеинов в гепатоцитах и энтероцитах. Биаллельные патогенные варианты гена *MTTP* вызывают абеталипопротеинемию — редкое жизнеугрожающее заболевание с прогрессирующими неврологическими и офтальмологическими осложнениями. Распространенные варианты гена ассоциированы с различными метаболическими нарушениями. Проведен обзор литературы с анализом структуры и механизмов альтернативного сплайсинга гена *MTTP*, доменной организации белка МБПТ, его взаимодействия с протеин-дисульфид-изомеразой, и некоторых патогенных вариантов этого гена на основе опубликованных функциональных исследований и клинических данных. Углубленное понимание молекулярных механизмов дисфункции МБПТ необходимо для корректной интерпретации результатов генетического тестирования, прогнозирования клинического фенотипа, проведения дифференциальной диагностики и разработки персонализированных терапевтических стратегий при абеталипопротеинемии и ассоциированных с ней нарушениях.

**Ключевые слова:** ген *MTTP*, микросомальный белок-переносчик триглицеридов, протеин-дисульфид-изомераза, абеталипопротеинемия, генетические варианты.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках темы Государственного задания FWN-2022-0021.

**Вклад авторов.** Асекритова А.С. — подбор материала для обзора, анализ литературных данных, написание обзора; Павлова А.В. — подбор материала для обзора, утверждение; Михайлова С.В. — подбор материала для обзора, анализ литературных данных, написание обзора, коррекция статьи; Иванощук Д.Е. — подбор материала для обзора, анализ литературных данных, написание обзора, коррекция статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

**Автор для переписки.** Иванощук Д.Е., e-mail: dinara@bionet.nsc.ru

**Для цитирования:** Асекритова А.С., Павлова А.В., Михайлова С.В., Иванощук Д.Е. Микросомальный белок-переносчик триглицеридов: молекулярная генетика, функциональные механизмы и клиническое значение. *Атеросклероз*, 2025; 21 (4): 453–464. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-453-464



## Microsomal triglyceride transfer protein: molecular genetics, functional mechanisms, and clinical significance

A.S. Asekritova<sup>1,2</sup>, A.V. Pavlova<sup>1</sup>, S.V. Mikhailova<sup>3</sup>, D.E. Ivanoshchuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Government Autonomous Institution of the Republic of Sakha (Yakutia)  
"Republican Clinical Hospital No.3  
94, Gorkogo ыт., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), 677027, Russia

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education  
«M.K. Ammosov Northeastern Federal University»  
58, Belinskogo st., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), 677000, Russia

<sup>3</sup> Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
10, Lavrentyeva ave., Novosibirsk, 630090, Russia

### Abstract

The aim of this work is to provide a comprehensive review of the structural and functional organization of the *MTTP* gene and the microsomal triglyceride transfer protein (MTP) it encodes, to characterize its pathogenic variants, and to describe the molecular mechanisms of their action. The MTP is a key regulator of lipid metabolism that is required for the assembly and secretion of apoB-containing lipoproteins in hepatocytes and enterocytes. Biallelic pathogenic variants in *MTTP* cause abetalipoproteinemia, a rare life-threatening disorder with progressive neurological and ophthalmological complications. Several common single nucleotide variants in this gene are associated with various metabolic disturbances. A literature review was conducted, including analysis of the gene structure and mechanisms of alternative splicing of *MTTP*, the domain organization of MTP, its interaction with protein disulfide isomerase, and selected pathogenic variants of this gene based on published functional studies and clinical data. An in-depth understanding of the molecular mechanisms underlying MTP dysfunction is essential for accurate interpretation of genetic testing results, prediction of clinical phenotype, differential diagnosis, and the development of personalized therapeutic strategies for abetalipoproteinemia and related disorders.

**Keywords:** *MTTP* gene, microsomal triglyceride transfer protein, protein disulfide isomerase, abetalipoproteinemia, genetic variants.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest

**Funding.** This research was conducted with the financial support of the State Budget Project FWNR-2022-0021.

**Contribution of the authors.** A.S. Asekritova – selection of material for the review, writing of the review; A.V. Pavlova – selection of material for the review, approval; S.V. Mikhailova – analysis of literature data, writing of the review, revision of the article; D.E. Ivanoshchuk – analysis of literature data, writing of the review, revision of the article, approval of the final version for publication.

**Correspondence.** Ivanoshchuk D.E., e-mail: dinara@bionet.nsc.ru

**Citation.** Asekritova A.S., Pavlova A.V., Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E. Microsomal triglyceride transfer protein: molecular genetics, functional mechanisms, and clinical significance. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (4): 443–464. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-453-464

### Введение

Ген *MTTP* (Microsomal Triglyceride Transfer Protein, OMIM: 157147) кодирует микросомальный белок-переносчик триглицеридов (МБПТ) – критический фактор липидного метаболизма [1]. Этот белок играет ключевую роль в сборке и секреции липопротеинов, содержащих аполипопротеин В (апоВ), включая хиломикроны в энтероцитах и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) в гепатоцитах [1–5]. Абетапопротеинемия (синдром

Бассена–Корнцвейга, OMIM #200100) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное бинальными патогенными вариантами гена *MTTP*. Впервые заболевание описано J.R. Bassen и A.L. Kornzweig в 1950 г. у пациента с характерной триадой: акантоцитоз, пигментная ретинопатия и прогрессирующая спиноцеребеллярная атаксия [6]. Распространенность абетапопротеинемии оценивается менее чем один случай на 1 000 000 населения и встречается с повышенной частотой в популяциях с

высоким уровнем близкородственных браков [7, 8]. Дефицит МБПТ приводит к нарушению сборки и секреции ароВ-содержащих липопротеинов в печени и кишечнике, что обуславливает тяжелую мальабсорбцию жиров и жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К). Клиническая картина характеризуется манифестацией в раннем детском возрасте с развитием стеатореи, задержкой физического развития и гепатомегалией. При отсутствии лечения прогрессирующий дефицит жирорастворимых витаминов приводит к развитию тяжелых осложнений: спиноцереbellарной атаксии, периферической нейропатии, пигментной ретинопатии с возможным исходом в слепоту, коагулопатии и кардиомиопатии. Без терапии заболевание может приводить к инвалидизации и летальному исходу к третьему десятилетию жизни [9, 10]. Ранняя диагностика и своевременное назначение высокодозной терапии жирорастворимыми витаминами позволяют предотвратить или замедлить развитие неврологических и офтальмологических осложнений, значительно улучшая прогноз и качество жизни пациентов [11].

Генетическое тестирование гена *MTTP* является «золотым стандартом» подтверждения диагноза и имеет важное значение для дифференциальной диагностики гомозиготной семейной гипобеталипопротеинемии, которая может быть обусловлена также патогенными вариантами гена *АРОВ*. Понимание молекулярных механизмов патогенности отдельных вариантов гена *MTTP* необходимо для клинической интерпретации результатов генетического тестирования и прогнозирования тяжести течения заболевания [9].

### Методология

Систематический поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Google Scholar и Scopus в период с октября по ноябрь 2025 г. Стратегия поиска включала следующие ключевые слова и их комбинации: *MTTP*, *microsomal triglyceride transfer protein*, *abetalipoproteinemia*, *apolipoprotein B*, *VLDL secretion*, *chylomicron*, *MTP inhibitor*, *MTTP mutations*, *MTTP polymorphisms*.

Для повышения специфичности поиска использовались логические слова AND и OR, а также фильтры по типу публикации (обзоры, оригинальные исследования, клинические случаи, метаанализы). Использовались дополнительные источники, которые идентифи-

цировались путем анализа библиографических списков релевантных статей.

Критерии включения: публикации на английском и русском языках, рецензируемые журналы, полнотекстовый доступ. Критерии исключения: тезисы конференций без полного текста, препринты без рецензирования, публикации с неверифицируемыми данными. Всего проанализировано более 150 источников, из которых отобрано 49 для включения в обзор. Все авторы внесли равный вклад в подбор и анализ литературы.

### Структура гена *MTTP* и альтернативный сплайсинг

Ген *MTTP* локализован на длинном плече хромосомы 4 в позиции 4q23 и состоит из 18 экзонов [12]. Основной транскрипт кодирует белок из 894 аминокислотных остатков, а его геномная последовательность занимает ~ 60 Кб [Ensembl: ENSG00000138823]. РНК этого гена подвергается альтернативному сплайсингу, что приводит к образованию нескольких вариантов транскриптов с различными свойствами.

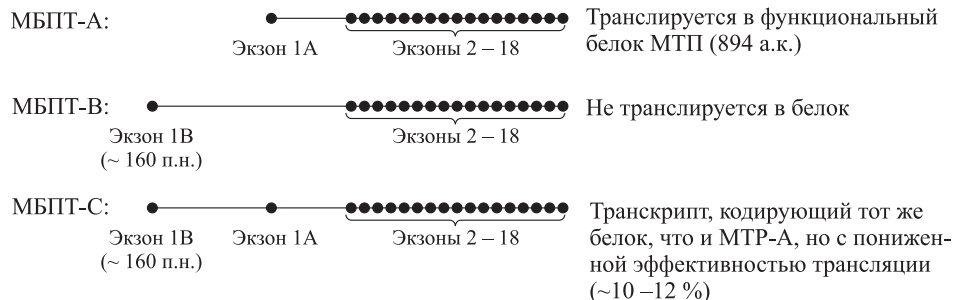
В исследовании Т. Suzuki и L.L. Swift описано два ранее неизвестных варианта сплайсинга в тканях человека [13] — МБПТ-В и МБПТ-С в дополнение к каноническому МБПТ-А. Дополнительные 160 нуклеотидов идентифицированы на 5'-конце мРНК гена *MTTP*, они соответствовали участку хромосомы 4, расположенному приблизительно на 10,5 Кб выше первого кодирующего экзона. Этот участок обозначен как экзон 1В, тогда как ранее известный первый экзон получил название 1А. Вариант МБПТ-В имеет уникальный первый экзон 1В (рисунок). Транскрипт МБПТ-С содержит расширенную 5'-нетранслируемую область (5'-UTR), включающую последовательности обоих экзонов 1В и 1А (см. рисунок). Анализ этой области выявил четыре кодона инициации трансляции (ATG), расположенных выше основного стартового кодона белка МБПТ, их присутствие значительно снижает эффективность трансляции МБПТ-С [13].

Исследование профиля экспрессии вариантов транскриптов *MTTP* в различных тканях человека выявило четкую дифференциацию в распределении трех вариантов сплайсинга [13]. Вариант МБПТ-А, являющийся каноническим транскриптом, преимущественно экспрессируется в печени и слизистой оболочке тонкого кишечника, что соответствует физиологической роли МБПТ в секреции ЛПОНП гепатоци-

Ген *MTTP* человека (4q23):



Варианты транскриптов:



Схематическое представление альтернативных форм сплайсинга РНК гена *MTTP*  
Schematic representation of alternative form of *MTTP* gene RNA splicing

тами и хиломикронов энтероцитами. Однако МБПТ-А также обнаруживается в других тканях: яйцках, яйчниках, головном мозге, селезенке и мононуклеарных клетках периферической крови. Вариант МБПТ-В, не продуцирующий функциональный белок, характеризуется более ограниченным паттерном экспрессии. Этот транскрипт обнаруживается в печени, яйцках, головном мозге и слизистой оболочке кишечника, но в меньших количествах по сравнению с МБПТ-А [13]. Наиболее интересным является вариант МБПТ-С, который показывает отличающийся профиль тканевой экспрессии. Он преобладает в головном мозге и яйцках, где его уровни значительно превышают уровни МБПТ-А. Дополнительно МБПТ-С также экспрессируется в печени, яйчниках, селезенке и мононуклеарных клетках периферической крови, однако в меньших количествах [13].

Таким образом, регуляция уровня белка МБПТ, вероятно, осуществляется на двух уровнях: транскрипционном – посредством различных промоторных областей для МБПТ-А и МБПТ-С, обеспечивающих тканеспецифичную экспрессию, и посттранскрипционном – через различия в структуре 5'-UTR области, которые присутствуют в транскрипте МБПТ-С [13].

#### Белковая структура микросомального белка-переносчика триглицеридов

Микросомальный белок-переносчик триглицеридов представляет собой гетеродимерный, состоящий из двух субъединиц белковый комплекс, который функционирует в просвете эндоплазматического ретикула (ЭР) гепатоцитов и энтероцитов [14].

Большая субъединица или  $\alpha$ -субъединица (МТР $\alpha$ , М-субъединица) кодируется геном *MTTP* и представляет собой белок массой ~ 97 кДа [15], который принадлежит к семейству больших белков-переносчиков липидов и содержит домены, ответственные за связывание и перенос этих молекул [14, 16].

Малая субъединица этого гетеродимера (МТР $\beta$ , Р-субъединица) представляет собой протеин-дисульфид-изомеразу (ПДИ) – белок ЭР массой ~ 55 кДа, присутствующий практически во всех тканях [17]. ПДИ является членом суперсемейства тиоредоксинов и содержит четыре тиоредоксин-подобных домена (a, b, b', a'). Домены a и a' являются каталитическими и содержат характерный мотив CXXC (WCGHCK) [14], они разделены доменами b и b', при этом домен b' обеспечивает первичный сайт связывания пептида с субстратом [18]. В свободном состоянии ПДИ катализирует образование, восстановление и изомеризацию дисульфидных связей в формирующихся белках [16, 19]. В комплексе с МТПБ этот белок выполняет несколько важных функций, которые можно условно разделить на структурную, адресную и ферментативную.

**Структурная стабилизация.** ПДИ поддерживает растворимость и нативную конформацию МТР $\alpha$ , предотвращая его агрегацию и протеасомную деградацию. Диссоциация гетеродимера различными хаотропными агентами или неденатурирующими детергентами приводит к быстрой агрегации М-субъединицы и полной потере ее активности [16].

**Удержание в эндоплазматическом ретикуле.** С-концевой сигнальный мотив KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) субъединицы ПДИ обеспечивает удержание гетеродимерного комплекса

МТПБ — ПДИ в просвете эндоплазматического ретикулума посредством взаимодействия с KDEL-рецептором и ретроградного транспорта из аппарата Гольджи [14, 20, 21]. Поскольку М-субъединица МТР $\alpha$  не содержит собственного мотива удержания в ЭР, ее локализация полностью зависит от ассоциации с ПДИ [16].

**Катализ формирования вторичной структуры белка МТР.** Недавние исследования Chen et al. (2025) с использованием гепатоцит-специфичного нокаута гена *Pdia1* у мышей предоставили доказательства того, что ПДИ критически важна для формирования дисульфидных связей в МТР $\alpha$ . Зрелый белок МТПБ человека содержит 10 цистеинов, 8 из которых формируют четыре дисульфидные связи: Cys174-Cys194, Cys298-Cys301, Cys440-Cys445 и Cys827-Cys878. Эти дисульфидные связи идентичны в МТПБ мыши и человека [20]. Установлено, что при дефиците ПДИ соотношение восстановленных форм для трех из четырех дисульфидных связей — Cys174-Cys194, Cys440-Cys445 и Cys827-Cys878 — значительно возросло, что указывает на ПДИ-зависимое формирование этих трех связей. На модельных животных показано, что МТПБ с неправильной вторичной структурой подвергается протеасомной и аутофагической деградации [20].

#### Доменная организация МТР $\alpha$ и функции МБПТ

Согласно кристаллографическим данным МТР $\alpha$  состоит из трех доменов: N-концевого  $\beta$ -складчатого домена (аминокислоты 21–297), предположительно, участвующего во взаимодействии с ароВ [22], центрального  $\alpha$ -спирального домена (аминокислоты 298–603), участвующего во взаимодействии с ПДИ и ароВ [22, 23] и С-концевого домена (аминокислотные остатки 604–884), который содержит липид-связывающий участок [14].

Микросомальный белок-переносчик триглицеридов является основным регулятором внутриклеточной сборки и секреции ароВ-содержащих липопротеинов в гепатоцитах и энтероцитах. Согласно существующим данным, сборка этих липопротеинов в просвете эндоплазматического ретикулума происходит в два этапа [1, 24, 25], сначала одновременно с трансляцией мРНК ароВ на рибосомах, ассоциированных с мембраной ЭР, МБПТ переносит фосфолипиды и триглицериды на формирующийся ароВ, способствуя образованию небольших ли-

попротеиновых частиц, сопоставимых по плотности с липопротеинами высокой плотности (~10–20 нм). В отсутствие МБПТ или при недостаточном поступлении липидов ароВ подвергается ЭР-ассоциированному механизму деградации [26, 27]. На втором этапе в ядро частицы быстро добавляется большое количество липидов (преимущественно триглицеридов), что приводит к образованию зрелых ЛПОНП [26]. Эффективность переноса липидов МБПТ определяется их гидрофобностью. Скорость переноса снижается в следующем порядке: триглицериды > эфиры холестерина > дилицериды > холестерин > фосфатидилхолин. Добавление одной ацильной цепи увеличивает скорость переноса в ~ 10 раз [5]. Кинетические исследования выявили наличие двух сайтов связывания липидов в МБПТ с различной специфичностью и скоростью: менее активный сайт (N-концевой домен) — преимущественно для фосфолипидов, и более активный сайт (С-концевой домен) — для нейтральных липидов (триглицериды, эфиры холестерина, фосфолипиды) [28]. Помимо глицеролипидов, МБПТ способен переносить церамиды и сфингомиелин, но не гликозилцерамиды. У пациентов с абетаполипротеинемией уровни церамида и сфингомиелина в плазме снижены на 82 и 41 % соответственно, тогда как уровни гексозилцерамида, лактозилцерамида и сфингозина не изменены по сравнению с гетерозиготными носителями [28].

#### Патогенные варианты гена *MTTP* и абетаполипротеинемия

К настоящему времени в базе данных ClinVar (доступ ноябрь 2025 г, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) зарегистрировано более 160 патогенных и вероятно патогенных вариантов гена *MTTP*. По данным литературы, описано не менее 76 уникальных мутаций, идентифицированных у 100 пациентов с абетаполипротеинемией, также известной как синдром Бессена–Корнцвейга [10, 11]. Эти варианты распределены по всем функциональным доменам белка и включают различные типы замен: миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания и варианты, влияющие на сплайсинг. У трети пациентов с абетаполипротеинемией выявлено кровнородственное происхождение, что соответствует аутосомно-рецессивному типу наследования и отражает повышенную распространенность заболевания в популяциях с высокой частотой близкородственных браков [10, 29].



Нонсенс-вариант Gly865Ter (NM\_001386140.1:c.2593G>T) является наиболее изученным и распространенным патогенным вариантом гена *MTTP* [30, 31]. В исследовании L. Benayoun et al. (2007) был идентифицирован консервативный гаплотип и установлена частота носительства этой мутации как 1:131 у евреев-ашкенази, что свидетельствует об эффекте основателя и соответствует расчетной частоте абеталипопротеинемии ~ 1:69 000 в этой этнической группе [31]. Согласно данным gnomAD v3.2.1, вариант Gly865Ter не встречается в других популяциях. Возникновение преждевременного стоп-кодона, вероятно, вызовет синтез укороченного белка, лишённого последних 30 аминокислотных остатков С-концевого липид-связывающего домена, что приведет к полной потере функции МБПТ [32].

Миссенс-вариант Asp169Val (NM\_001386140.1:c.506A>T) идентифицирован у 4-месячного турецкого мальчика с тяжелой формой абеталипопротеинемии и стал первым функционально охарактеризованным патогенным вариантом в N-концевом β-складчатом домене белка МБПТ. Функциональные исследования М.Т. Walsh et al. на клеточных линиях показали, что аспарагиновая кислота в позиции 169 формирует внутренний солевой мостик с остатками Lys187 и Lys189. Замена аспарагиновой кислоты на валин разрушает этот солевой мостик, что приводит к потере связывания с ПДИ, снижению растворимости белка примерно на 45 %, полной утрате активности переноса триглицеридов и фосфолипидов и неспособности поддерживать секрецию ароВ48. При этом способность связывать ароВ17 сохраняется, что косвенно указывает на наличие двух независимых функциональных микродоменов в N-концевой области [33].

Миссенс-варианты, приводящие к замене аргинина в позиции 540 белка *MTTP*, представляют собой хорошо охарактеризованные патогенные варианты, локализованные в центральном α-спиральном домене. Две замены в этой позиции — Arg540His (NM\_001386140.1:c.1619G>A) и Arg540Cys (NM\_001386140.1:c.1618C>T) — были идентифицированы у пациентов с абеталипопротеинемией [15, 34, 35, 36].

Вариант Arg540His впервые описан Rehberg et al. у пациента с абеталипопротеинемией в компаунд-гетерозиготном варианте с миссенс-вариантом Asp384Ala [15], позже она была обнаружена у других лиц с этим заболеванием [36]. Замена Arg540Cys была идентифицирована

М. Paquette et al. у пациентки с атипичной абеталипопротеинемией в сочетании с вариантом, затрагивающим канонический сайт сплайсинга c.1867+1G>A [37] и была описана в другой семье в компаунде с заменой Asn649Ser у пациента [35].

Функциональные исследования Arg540His, проведенные I. Khatun et al., показали, что мутантный белок экспрессируется и локализуется в эндоплазматическом ретикулуме, однако имеет сниженное сродство к ПДИ и полностью лишен активности переноса триглицеридов и фосфолипидов, не способен поддерживать секрецию ароВ48 [34]. Arg540 расположен в α-доме и формирует внутренний солевой мостик с остатками His531 и Glu570, стабилизирующий конформацию центрального домена, необходимую для связывания с ПДИ. Замена аргинина на гистидин нарушает этот солевой мостик, что приводит к конформационным изменениям этого домена, ослаблению взаимодействия с ПДИ и полной потере активности переноса липидов [35, 38].

Согласно структурному моделированию на основе кристаллографических данных Е.И. Biterova et al., Arg540Cys входит в группу вариантов, нарушающих связывание с ПДИ и активность переноса липидов. S.A. Miller et al. в экспериментах на клеточных линиях показали, что Arg540Cys, по аналогии с Arg540His, приводит к снижению растворимости белка и потере триглицерид-трансферазной активности, но сохраняет способность коиммунопреципитировать с ПДИ, хотя и с меньшей эффективностью по сравнению с диким типом [14, 35].

Недавно описан миссенс-вариант гена *MTTP*, приводящий к замене Ile344Asn (NM\_001386140.1:c.1031T>A), локализованной в центральном α-спиральном домене МБПТ. Эта замена была выявлена у 41-летней пациентки с абеталипопротеинемией в компаунд-гетерозиготе с ранее описанным нонсенс-вариантом Gly865\* (характерном для популяции евреев-ашкенази). Заболевание сопровождалось выраженной гиполипидемией (крайне низкие уровни общего холестерина и триглицеридов), неопределяемыми концентрациями ароВ-содержащих липопротеинов, дефицитом витаминов Е и К1, а также офтальмологическими (никталопия, пигментная ретинопатия) и неврологическими (атаксия) проявлениями. Функциональные исследования показали, что мутантный белок экспрессируется на более низком уровне по сравнению с диким типом, а увеличение его экспрессии не восстанавливает активность переноса липидов: вариант

Leu344Asn полностью лишает МБПТ способности переносить триглицериды и фосфолипиды и обеспечивать секрецию apoB100. Ключевым механизмом патогенности в этом случае являлось нарушение взаимодействия между субъединицами МБПТ и ПДИ [30].

Отдельную группу патогенных вариантов гена *MTTP* составляют миссенс-варианты, которые сохраняют способность белка связываться с ПДИ, однако полностью нарушают перенос липидов. К этой группе относятся замены Tyr528His, Leu435His, Ser590Ile, Asn649Ser, Gly746Glu и Asn780Tyr, локализованные в центральном  $\alpha$ -спиральном и С-концевом липид-связывающем доменах белка МБПТ [34, 35, 38].

Вариант Tyr528His (NM\_001386140.1:c.1582T>C) идентифицирован у пациента с абетапопротеинемией в компаунд-гетерозиготном состоянии с фреймшифт-вариантом Lys35Phefs\*37. Функциональные исследования миссенс-замены Tyr528His на клеточной линии показали, что мутантный белок сохраняет способность связываться с apoB и ПДИ, однако обеспечиваемый им уровень переноса триглицеридов незначителен, из чего авторы сделали вывод, что регион белка, содержащий аминокислоты 528 и 540, представляет критический домен для липид-трансферазной активности МБПТ [35].

Вариант Asn649Ser (NM\_001386140.1:c.1946A>G) описан у пациента в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом Gly264Arg. Мутация локализована в 649 аминокислотном остатке С-концевого липид-связывающего домена. В отличие от Tyr528His, этот вариант демонстрирует частичное снижение переноса липидов относительно белка дикого типа [35].

Вариант Leu435His (NM\_001386140.1:c.1304T>A) идентифицирован у пациентки с атипичной формой абетапопротеинемии в компаунд-гетерозиготном состоянии с интронной делецией c.619-5\_619-2del гена *MTTP*. Клиническая картина характеризовалась тяжелым поражением печени с выраженным фиброзом, низкими уровнями ЛПНП, при этом лишь умеренной мальабсорбцией жиров, отсутствием ретинопатии и акантоцитоза. Функциональные исследования на клеточных линиях показали, что мутантный белок с вариантом Leu435His определяет незначительный уровень активности МБПТ, сопоставимый с полностью инактивирующей мутацией Cys194Ter. Атипич-

ный фенотип у данной пациентки объясняется тем, что второй вариант в сайте сплайсинга приводил к неполному нарушению сплайсинга с сохранением ~ 26% нормального транскрипта [38].

Вариант Ser590Ile (NM\_001386140.1:c.1769G>T) впервые описан J. Wang et al. (2000) у двух канадских пациентов с абетапопротеинемией: один из которых являлся гомозигным носителем этого варианта, а второй — компаунд-гетерозиготным с нонсенс-вариантом Lys842Ter [39]. Функциональный анализ показал, что мутантный белок колокализуется с кальнексином в ЭР и взаимодействует с ПДИ, однако полностью лишен активности переноса триглицеридов, фосфолипидов и не способен поддерживать секрецию apoB [34].

Замена Gly746Glu (NM\_001386140.1:c.2237G>A) описана у канадского пациента с абетапопротеинемией в компаунд-гетерозиготном состоянии с нонсенс-вариантом Lys842Ter [39]. Функциональный анализ продемонстрировал, что белок с заменой Gly746Glu взаимодействует с ПДИ, но не переносит триглицериды и фосфолипиды, и не поддерживает секрецию apoB. Gly746 локализован в глубоком гидрофобном регионе липид-связывающего домена, а введение заряженного остатка глутаминовой кислоты в этот карман препятствует связыванию нейтральных липидов [34].

Гомозиготный вариант Asn780Tyr (NM\_001386140.1:c.2338A>T) обнаружен у пациентов с абетапопротеинемией. Этот вариант локализован в С-концевом липид-связывающем домене. Показано, что, несмотря на сохраненное связывание с ПДИ, вариант белка с заменой Asn780Tyr не способен к переносу триглицеридов и фосфолипидов, а также секреции apoB48 [34, 40].

Первый случай абетапопротеинемии в Мексике выявлен у шестилетней девочки от кровно-родственного брака, у которой наблюдалась рвота, хроническая диарея со стеатореей, задержка развития, анемия и акантоцитоз. Биохимический профиль характеризовался критически низкими липидами: холестерин < 50 мг/дл, триглицериды < 10 мг/дл, apoB < 35 мг/дл. Молекулярный анализ обнаружил гомозиготную делецию NM\_001386140.1: c.1250delG в экзоне 10-го гена *MTTP*, приводящую к замене p.Gly417Valfs\*12 с утратой критических для функции белка доменов ( $\alpha$ -спиральный и липид-связывающий). Оба родителя и сестры (гетерозиготные носители) не

имели патологического фенотипа. На фоне диеты с ограничением жиров и жирорастворимых витаминов у пациента было достигнуто значительное улучшение [11].

У 25-летнего рожденного в кровно-родственном браке мужчины с редким клиническим проявлением абеталипопротеинемии в виде наружной офтальмоплегии и атаксии наблюдалась рецидивирующая диарея с младенчества с улучшением при ограничении жирной пищи, дизартрия с трех лет, прогрессирующая никталопия с восьми лет, атаксия и парестезия нижних конечностей с 17 лет. При осмотре выявлены низкий индекс массы тела (14,75 кг/м<sup>2</sup>), микроцефалия, ангулярный хейлит, ихтиоз нижних конечностей, снижение остроты зрения, пигментный ретинит, последовательная атрофия зрительных нервов, двусторонний птоз с преобладанием справа, правосторонняя гипертропия с экзотропией, наружная офтальмоплегия с отсутствием вестибулоокулярного рефлекса, спастическая речь, генерализованная арефлексия, нарушение суставно-мышечной и вибрационной чувствительности и сенсорная атаксическая походка. Лабораторные данные показали акантоцитоз, повышение креатинкиназы, гипохолестеринемию, снижение уровней витаминов А, D, Е и В12, а также гипергомоцистеинемию. МРТ головного и спинного мозга обнаружила легкую атрофию верхнего червя мозжечка и дорсальных отделов спинного мозга. При проведении экзомного секвенирования выявлена однонуклеотидная делеция NM001300785: с.286\_287delTG (p.Trp96GlufsTer4) в гене *MTTP* в гомозиготном состоянии. Пациенту проводилась терапия, включавшая изменение диеты, прием больших доз жирорастворимых витаминов, витамина В12 и фолиевой кислоты без существенных изменений в состоянии за три месяца наблюдения [41].

#### Варианты гена *MTTP*, ассоциированные с атипичными фенотипами

Миссенс-вариант Ile564Thr (NM\_001386140.1: c.1691T>C) найден в гомозиготном состоянии у членов одной семьи с наследственной прогрессирующей НАЖБП, приводящей к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме, без типичных проявлений абеталипопротеинемии. Аминокислотный остаток Ile564 расположен в области контакта между МТР $\alpha$  и ПДИ, замена гидрофобного изолейцина на полярный треонин нарушает гидрофобный карман в области взаимодействия МТР и ПДИ, дестабилизирует гетеродимерный

комплекс, не приводя, однако, к его полной деструкции. Функциональные исследования показали, что у варианта МБПТс заменой Ile564Thr активность значительно снижается по сравнению с белком дикого типа, что сопровождается внутриклеточным накоплением триглицеридов в гепатоцитах, активацией стресса ЭР активацией провоспалительных сигнальных каскадов и увеличением продукции активных форм кислорода. Совокупность этих механизмов обеспечивает прямую молекулярную связь между частичным нарушением функции МТР и развитием прогрессирующей НАЖБП с переходом к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме [42].

Описан клинический случай компанд гетерозиготного носительства вариантов p.Ser563TyrfsTer10 (NM\_001386140.1: c.1686\_1687del) и p.Ile621Thr (NM\_001386140.1: c.1862T>C) гена *MTTP* у 40-летнего мужчины из Японии. Несмотря на резко сниженный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и наличие жирового гепатоза, у пациента отсутствовали другие типичные осложнения заболевания. В отличие от классического течения абеталипопротеинемии, у него была сохранена секреция аполипоВ48 и отмечалось повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, что, вероятно, объясняло нормальные сывороточные уровни жирорастворимых витаминов [43].

#### Распространенные варианты гена *MTTP* и метаболические заболевания

Помимо редких патогенных вариантов, вызывающих абеталипопротеинемию, описаны распространенные варианты гена *MTTP*, ассоциированные с рядом метаболических заболеваний, включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2 типа (СД2) и стеатоз печени при хроническом гепатите С [44–49].

**Неалкогольная жировая болезнь печени.** Ассоциация вариантов гена *MTTP* с НАЖБП продемонстрирована в нескольких популяциях. W. Gouda et al. показали, что частота генотипа ТТ и аллеля Т варианта NM\_000253.4: c.-101-478G>T (rs1800591) значительно выше у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми контролями. Кроме того, выявлена значимая ассоциация данного варианта с НАЖБП у пациентов с метаболическим синдромом [44]. В китайской популяции Х.Е. Peng et al. (2014) идентифицировали несколько однонуклеотидных вариантов, влияющих на риск НАЖБП:

вариант NM\_000253.4: с.-101-149T>C (rs1800804) ассоциирован с повышенным риском, тогда как rs1057613 и rs3805335 — со сниженным риском развития НАЖБП. Анализ гаплотипов подтвердил кумулятивный эффект этих замен на предрасположенность к заболеванию [45]

**Сердечно-сосудистые заболевания.** Н. Ledmyr et al. (2004) в рамках исследования WOSCOPS обнаружили парадоксальную ассоциацию: носительство аллеля Т варианта NM\_000253.4:с.-101-478G>Т ассоциировано с повышенным риском ишемической болезни сердца, несмотря на небольшое снижение уровня общего холестерина. Выявлен дозозависимый эффект: по сравнению с генотипом GG относительные риски составили 1,53 (95 % ДИ 1,12–2,08) для GT и 2,78 (95 % ДИ 1,53–5,05) для TT. Примечательно, что избыточный риск элиминировался терапией правастатином. Авторы предполагают прямое влияние этого варианта на липидный метаболизм в миокарде, не связанный с уровнями липидов плазмы [46].

Di Giuseppe et al. (2013) в когортном исследовании EPIC-Potsdam выявили взаимодействие между вариантом NM\_000253.4:с.-101-149T>C и уровнем общего холестерина: у носителей минорного аллеля с холестерином < 200 мг/дл риск сердечно-сосудистых заболеваний повышен (OR = 1,38, 95 % ДИ 1,07–1,78), тогда как при уровне холестерина ≥ 200 мг/дл наблюдалась тенденция к снижению риска [47].

**Сахарный диабет 2 типа.** D. Rubin et al. (2006) исследовали функциональный вариант Ile128Thr (NM\_001386140.1:с.383T>C) и обнаружили, что носители аллеля 128Thr имеют значительно сниженные постпрандиальные уровни инсулина, более низкое диастолическое давление, а также сниженный риск СД2 и нарушения толерантности к глюкозе. В независимой когорте случай–контроль (исследование EPIC) подтверждена более низкая заболеваемость СД2 у носителей генотипа 128Thr ( $p = 0,007$ ) [48].

**Стеатоз печени при гепатите С.** X. Wang et al. провели систематический обзор и метаанализ восьми исследований, посвященных ассоциации варианта NM\_000253.4:с.-101-478G>Т со стеатозом печени при хроническом гепатите С. Выявлена значимая ассоциация между доминантной моделью (GT+TT vs GG) и стеатозом у пациентов с генотипом HCV-3 (OR = 11,57, 95 % ДИ 4,47–29,96,  $p < 0,001$ ). Для других моделей наследования (рецессивной, гомозиготной, гетерозиготной) значимых ассоциаций не обнаружено [49].

## Заключение

Ген *MTTP* кодирует ключевой регулятор липидного метаболизма, необходимый для сборки и секреции apoB-содержащих липопротеинов. Редкие биаллельные патогенные варианты вызывают абеталипопротеинемию, тогда как распространенные варианты ассоциированы с НАЖБП, сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическим синдромом. Современные функциональные исследования позволили установить вероятные молекулярные механизмы патогенности отдельных вариантов, что имеет значение для клинической интерпретации результатов генетического тестирования.

## Список литературы / References

1. Hussain M.M., Shi J., Dreizen P. Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apoB-lipoprotein assembly. *J. Lipid Research*, 2003; 44 (1): 22–32. doi: 10.1194/jlr.R200014-JLR200
2. Rustaeus S., Stillemark P., Lindberg K., Gordon D., Olofsson S.O. The microsomal triglyceride transfer protein catalyzes the post-translational assembly of apolipoprotein B-100 very low density lipoprotein in McA-RH7777 cells. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273 (9): 5196–5203. doi: 10.1074/jbc.273.9.5196
3. Hussain M.M. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis*, 2000; 148 (1): 1–15. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00397-4
4. Raabe M., Veniant M.M., Sullivan M.A., Zlot C.H., Björkegren J., Nielsen L.B., Wong J.S., Hamilton R.L., Young S.G. Analysis of the role of microsomal triglyceride transfer protein in the liver of tissue-specific knockout mice. *J. Clin. Investigat.*, 1999; 103 (9): 1287–1298. doi: 10.1172/JCI16576
5. Jamil H., Dickson J.K., Jr., Chu C.H., Lago M.W., Rinehart J.K., Biller S.A., Gregg R.E., Wetterau J.R. Microsomal triglyceride transfer protein. Specificity of lipid binding and transport. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270 (12): 6549–6554. doi: 10.1074/jbc.270.12.6549
6. Bassen F.A., Kornzweig A.L. Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood.*, 1950; 5 (4): 381–387. doi: 10.1182/blood.V5.4.381.381
7. Burnett J.R., Bell D.A., Hooper A.J., Hegele R.A. Clinical utility gene card for: Abetalipoproteinaemia – Update 2014. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2015; 23 (6): 890. doi: 10.1038/ejhg.2014.224
8. Hentati F., El-Euch G., Bouhlal Y., Amouri R. Ataxia with vitamin E deficiency and abetalipoproteinemia. *Handb. Clin. Neurol.*, 2012; 103: 295–305. doi: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00018-8
9. Lee J., Hegele R.A. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2014; 37 (3): 333–339. doi: 10.1007/s10545-013-9665-4
10. Takahashi M., Okazaki H., Ohashi K., Ogura M., Ishibashi S., Okazaki S., Hirayama S., Hori M., Matsui



- ki K., Yokoyama S., Harada-Shiba M. Current Diagnosis and Management of Abetalipoproteinemia. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2021; 28 (10): 1009–1019. doi: 10.5551/jat.RV17056
11. Rodríguez Gutiérrez P.G., González García J.R., Castillo de León Y.A., Zárate Guerrero J.R., Magaña Torres M.T. A novel p.Gly417Valfs\*12 mutation in the MTTP gene causing abetalipoproteinemia: Presentation of the first patient in Mexico and analysis of the previously reported cases. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2021; 35 (3): e23672. doi: 10.1002/jcla.23672
12. Sharp D., Ricci B., Kienzle B., Lin M.C., Wetterau J.R. Human microsomal triglyceride transfer protein large subunit gene structure. *Biochemistry*, 1994; 33(31): 9057–9061. doi: 10.1021/bi00197a005
13. Suzuki T., Swift L.L. Discovery of Novel Splice Variants and Regulatory Mechanisms for Microsomal Triglyceride Transfer Protein in Human Tissues. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 27308. doi: 10.1038/srep27308
14. Biterova E.I., Isupov M.N., Keegan R.M., Lebedev A.A., So-hail A.A., Liaqat I., Alanen H.I., Ruddock L.W. The crystal structure of human microsomal triglyceride transfer protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2019; 116 (35): 17251–17260. doi: 10.1073/pnas.1903029116
15. Rehberg E.F., Samson-Bouma M.E., Kienzle B., Blinderman L., Jamil H., Wetterau J.R., Aggerbeck L.P., Gordon D.A. A novel abetalipoproteinemia genotype. Identification of a missense mutation in the 97-kDa subunit of the microsomal triglyceride transfer protein that prevents complex formation with protein disulfide isomerase. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271 (47): 29945–29952. doi: 10.1074/jbc.271.47.29945
16. Hussain M.M., Rava P., Walsh M., Rana M., Iqbal J. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr. Metab. (Lond.)*, 2012; 9: 14. doi: 10.1186/1743-7075-9-14
17. Wetterau J.R., Combs K.A., Spinner S.N., Joiner B.J. Protein disulfide isomerase is a component of the microsomal triglyceride transfer protein complex. *J. Biol. Chem.*, 1990; 265(17): 9800–9807
18. Klappa P., Ruddock L.W., Darby N.J., Freedman R.B. The b' domain provides the principal peptide-binding site of protein disulfide isomerase but all domains contribute to binding of misfolded proteins. *EMBO J.*, 1998; 17 (4): 927–935. doi: 10.1093/emboj/17.4.927
19. Ellgaard L., Ruddock L.W. The human protein disulfide isomerase family: substrate interactions and functional properties. *EMBO Rep.*, 2005; 6 (1): 28–32. doi: 10.1038/sj.embor.7400311
20. Chen F., Yang A., Lu Y., Zhang Y., Zhang J., Bu J., Guo R., Han Y., Wu D., Wu Y. Differential transport pathways of saturated and unsaturated fatty acid esters in male mouse hepatocytes. *Nat. Commun.*, 2025; 16 (1): 1344. doi: 10.1038/s41467-025-56620-4
21. Munro S., Pelham H.R. A C-terminal signal prevents secretion of luminal ER proteins. *Cell*, 1987; 48 (5): 899–907. doi: 10.1016/0092-8674(87)90086-9
22. Mann C.J., Anderson T.A., Read J., Chester S.A., Harrison G.B., Köchl S., Ritchie P.J., Bradbury P., Hussain F.S., Amey J., Vanloo B., Rosseneu M., Infante R., Hancock J.M., Levitt D.G., Banaszak L.J., Scott J., Shoulders C.C. The structure of vitellogenin provides a molecular model for the assembly and secretion of atherogenic lipoproteins. *J. Mol. Biol.*, 1999; 285 (1): 391–408. doi: 10.1006/jmbi.1998.2298
23. Bradbury P., Mann C.J., Köchl S., Anderson T.A., Chester S.A., Hancock J.M., Ritchie P.J., Amey J., Harrison G.B., Levitt D.G., Banaszak L.J., Scott J., Shoulders C.C. A common binding site on the microsomal triglyceride transfer protein for apolipoprotein B and protein disulfide isomerase. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274 (5): 3159–3164. doi: 10.1074/jbc.274.5.3159
24. Rustaeus S., Stillemark P., Lindberg K., Gordon D., Olofsson S.O. The microsomal triglyceride transfer protein catalyzes the post-translational assembly of apolipoprotein B-100 very low density lipoprotein in McA-RH7777 cells. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273 (9): 5196–5203. doi: 10.1074/jbc.273.9.5196
25. Sirwi A., Hussain M.M. Lipid transfer proteins in the assembly of apoB-containing lipoproteins. *J. Lipid. Res.*, 2018; 59 (7): 1094–1102. doi: 10.1194/jlr.R083451
26. Thierer J.H., Foresti O., Yadav P.K., Wilson M.H., Moll T.O.C., Shen M.C., Busch-Nentwich E.M., Morash M., Mohlke K.L., Rawls J.F., Malhotra V., Hussain M.M., Farber S.A. Pla2g12b drives expansion of triglyceride-rich lipoproteins. *Nat. Commun.*, 2024; 15 (1): 2095. doi: 10.1038/s41467-024-46102-4
27. Fisher E., Lake E., McLeod R.S. Apolipoprotein B100 quality control and the regulation of hepatic very low density lipoprotein secretion. *J. Biomed. Res.*, 2014; 28 (3): 178–193. doi: 10.7555/JBR.28.20140019
28. Iqbal J., Walsh M.T., Hammad S.M., Cuchel M., Tarugi P., Hegele R.A., Davidson N.O., Rader D.J., Klein R.L., Hussain M.M. Microsomal Triglyceride Transfer Protein Transfers and Determines Plasma Concentrations of Ceramide and Sphingomyelin but Not Glycosylceramide. *J. Biol. Chem.*, 2015; 290 (43): 25863–25875. doi: 10.1074/jbc.M115.659110
29. Rader D.J., Brewer H.B., Jr. Abetalipoproteinemia. New insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease. *JAMA*, 1993; 270 (7): 865–869. doi: 10.1001/jama.270.7.865
30. Valmiki S., Bredefeld C., Hussain M.M. A novel mutation, Ile344Asn, in microsomal triglyceride transfer protein abolishes binding to protein disulfide isomerase. *J. Lipid. Res.*, 2025; 66 (1): 100725. doi: 10.1016/j.jlr.2024.100725
31. Benayoun L., Granot E., Rizel L., Allon-Shalev S., Behar D.M., Ben-Yosef T. Abetalipoproteinemia in Israel: evidence for a founder mutation in the Ashkenazi Jewish population and a contiguous gene deletion in an Arab patient. *Mol. Genet. Metab.*, 2007; 90 (4): 453–457. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.12.010
32. Ricci B., Sharp D., O'Rourke E., Kienzle B., Blinderman L., Gordon D., Smith-Monroy C., Robinson G., Gregg R.E., Rader D.J., Wetterau J.R. A 30-amino acid truncation of the microsomal triglyceride transfer protein large subunit disrupts its interaction with protein disulfide-isomerase and causes abetalipoproteinemia. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270 (24): 14281–14285. doi: 10.1074/jbc.270.24.14281
33. Walsh M.T., Iqbal J., Josekutty J., Soh J., Di Leo E., Özyaydin E., Gündüz M., Tarugi P., Hussain M.M. Novel Abetalipoproteinemia Missense Mutation Highlights the Importance of the N-Terminal  $\beta$ -Barrel in Microsomal Triglyceride Transfer Protein Function. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2015; 8 (5): 677–687. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001106

34. Khatun I., Walsh M.T., Hussain M.M. Loss of both phospholipid and triglyceride transfer activities of microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *J. Lipid. Res.*, 2013; 54 (6): 1541–1549. doi: 10.1194/jlr.M031658
35. Miller S.A., Burnett J.R., Leonis M.A., McKnight C.J., van Bockxmeer F.M., Hooper A.J. Novel missense MTTP gene mutations causing abetalipoproteinemia. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2014; 1842 (10): 1548–1554. doi: 10.1016/j.bbali.2014.08.001
36. Di Filippo M., Varret M., Boehm V., Rabès J.P., Ferkdadjil L., Abramowitz L., Dumont S., Lenaerts C., Boileau C., Joly F., Schmitz J., Samson-Bouma M.E., Bonnefont-Rousselot D. Postprandial lipid absorption in seven heterozygous carriers of deleterious variants of MTTP in two abetalipoproteinemic families. *J. Clin. Lipidol.*, 2019; 13 (1): 201–212. doi: 10.1016/j.jacl.2018.10.003
37. Paquette M., Dufour R., Hegele R.A., Baass A. A tale of 2 cousins: An atypical and a typical case of abetalipoproteinemia. *J. Clin. Lipidol.*, 2016; 10 (4): 1030–1034. doi: 10.1016/j.jacl.2016.01.003
38. Di Filippo M., Créhalet H., Samson-Bouma M.E., Bonnet V., Aggerbeck L.P., Rabès J.P., Gottrand F., Luc G., Bozon D., Sassolas A. Molecular and functional analysis of two new MTTP gene mutations in an atypical case of abetalipoproteinemia. *J. Lipid. Res.*, 2012; 53 (3): 548–555. doi: 10.1194/jlr.M020024
39. Wang J., Hegele R.A. Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) gene mutations in Canadian subjects with abetalipoproteinemia. *Hum. Mutat.*, 2000; 15 (3): 294–295. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200003)15:3<294::AID-HUMU14>3.0.CO;2-E
40. Ohashi K., Ishibashi S., Osuga J., Tozawa R., Harada K., Yahagi N., Shionoiri F., Iizuka Y., Tamura Y., Nagai R., Illingworth D.R., Gotoda T., Yamada N. Novel mutations in the microsomal triglyceride transfer protein gene causing abetalipoproteinemia. *J. Lipid. Res.*, 2000; 41 (8): 1199–1204
41. Gurram S., Holla V.V., Sriram N., Phulpagar P., Jha S., Sharma P., Mallithavana S., Kamble N., Netravathi M., Yadav R., Muthusamy B., Pal P.K. A Rare Case of Ophthalmoplegia with Ataxia in Genetically Proven Abetalipoproteinemia. *Mov. Disord. Clin. Pract.*, 2022; 10 (3): 514–517. doi: 10.1002/mdc3.13626
42. Grove J.I., Lo P.C.K., Shrine N., Barwell J., Wain L.V., Tobin M.D., Salter A.M., Borkar A.N., Cuevas-Ocaña S., Bennett N., John C., Ntalla I., Jones G.E., Neal C.P., Thomas M.G., Kuht H., Gupta P., Vemala V.M., Grant A., Adewoye A.B., Shenoy K.T., Balakumaran L.K., Hollox E.J., Hannan N.R.F., Aithal G.P. Identification and characterisation of a rare MTTP variant underlying hereditary non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep.*, 2023; 5 (8): 100764. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100764
43. Sasaki K., Tada H., Komatsu T., Terada H., Endo Y., Ikewaki K., Uehara Y. A New Case of Abetalipoproteinemia Caused by Novel Compound Heterozygote Mutations in the MTTP Gene without Fat or Vitamin Malabsorption. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2024; 31 (11): 1634–1640. doi: 10.5551/jat.64730
44. Gouda W., Ashour E., Shaker Y., Ezzat W. MTP genetic variants associated with non-alcoholic fatty liver in metabolic syndrome patients. *Genes Dis.*, 2017; 4 (4): 222–228. doi: 10.1016/j.gendis.2017.09.002
45. Peng X.E., Wu Y.L., Lu Q.Q., Hu Z.J., Lin X. MTTP polymorphisms and susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease in a Han Chinese population. *Liver Int.*, 2014; 34 (1): 118–128. doi: 10.1111/liv.12220
46. Ledmyr H., McMahon A.D., Ehrenborg E., Nielsen L.B., Neville M., Lithell H., MacFarlane P.W., Packard C.J., Karpe F.; WOSCOPS executive. The microsomal triglyceride transfer protein gene-493T variant lowers cholesterol but increases the risk of coronary heart disease. *Circulation.* 2004; 109 (19): 2279–2284. doi: 10.1161/01.CIR.0000130070.96758.7b
47. di Giuseppe R., Pechlivanis S., Fisher E., Arregui M., Weikert B., Knüppel S., Buijsse B., Fritsche A., Willich S.N., Joost H.G., Boeing H., Moebus S., Weikert C. Microsomal triglyceride transfer protein -164 T > C gene polymorphism and risk of cardiovascular disease: results from the EPIC-Potsdam case-cohort study. *BMC Med. Genet.*, 2013; 14: 19. doi: 10.1186/1471-2350-14-19
48. Rubin D., Helwig U., Pfeuffer M., Schreiber S., Boeing H., Fisher E., Pfeiffer A., Freitag-Wolf S., Foelsch U.R., Doering F., Schrezenmeier J. A common functional exon polymorphism in the microsomal triglyceride transfer protein gene is associated with type 2 diabetes, impaired glucose metabolism and insulin levels. *J. Hum. Genet.*, 2006; 51 (6): 567–574. doi: 10.1007/s10038-006-0400-y
49. Wang X., Cao Y., Guo J., Li D., Zhang H., Song Q., Lu J. Association between MTTP genotype (-493G/T) polymorphism and hepatic steatosis in hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.*, 2023; 22 (1): 154. doi: 10.1186/s12944-023-01916-x

#### Сведения об авторах:

**Александра Степановна Асекритова**, зав. Центром предиктивной медицины и биоинформатики Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская клиническая больница № 3», доцент кафедры «Внутренние болезни и общей врачебной подготовки (семейная медицина)», Медицинского института, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск, Россия, ORCID: 0000-0002-5378-2128, e-mail: my@asekritova-8.ru

**Анна Владимировна Павлова**, кардиолог Центра предиктивной медицины и биоинформатики, Якутск, Россия, ORCID: 0009-0002-0773-3744, e-mail: pavlovaav11@mail.ru

**Светлана Владимировна Михайлова**, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0897-5473, e-mail: mikhaill@bionet.nsc.ru

**Иванович Динара Евгеньевна**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail [dinara@bionet.nsc.ru](mailto:dinara@bionet.nsc.ru)

**Information about the authors:**

**Alexandra S. Asekritova**, head of center for predictive medicine and bioinformatics, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of therapy, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5378-2128, e-mail: [my@askeritova-8.ru](mailto:my@askeritova-8.ru)

**Anna V. Pavlova**, chief cardiologist of center for predictive medicine and bioinformatics, Yakutsk, Russia, ORCID: 0009-0002-0773-3744, e-mail: [pavlovaav11@mail.ru](mailto:pavlovaav11@mail.ru)

**Svetlana V. Mikhailova**, researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0897-5473, e-mail [mikhail@bionet.nsc.ru](mailto:mikhail@bionet.nsc.ru)

**Dinara E. Ivanoshchuk**, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail [dinara2084@mail.ru](mailto:dinara2084@mail.ru)

*Статья поступила 02.12.2025*  
*После доработки 09.12.2025*  
*Принята к печати 16.12.2025*

*Received 02.12.2025*  
*Revision received 09.12.2025*  
*Accepted 16.12.2025*



## ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-465-477

**Целевое обновление 2025 г. рекомендаций ESC/EAS 2019 г.  
по лечению дислипидемий**

Разработано Рабочей группой по лечению дислипидемий Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по атеросклерозу (EAS)

**2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management  
of dyslipidaemias**

Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) (*Отдельные ключевые моменты*)

**3. Оценка общего сердечно-сосудистого риска и его последствий для лечения дислипидемии**

Атеросклероз вызывается прогрессирующим отложением холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и других липопротеинов, содержащих аполипопротеин В (АпоВ), в стенке артерии, что запускает каскад воспалительных реакций, приводящих к образованию и прогрессированию атеросклеротической бляшки. По мере того как со временем в стенке артерии накапливается все больше атерогенных липопротеинов, атеросклеротическая бляшка постепенно увеличивается в размерах и повышается риск острого атеросклеротического сердечно-сосудистого события. Уровень ХС ЛПНП является не только фактором риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и, подобно другим липопротеинам, содержащим АпоВ, является прямой причиной ССЗ, поэтому снижение уровня ХС ЛПНП в крови должно быть основным направлением профилактики атеросклеротических осложнений сердечно-сосудистой системы.

В клинической практике концентрацию циркулирующего в крови ХС ЛПНП, который может задерживаться в стенке артерии, оценивают путем измерения уровня ХС ЛПНП в крови. Целью оценки риска сердечно-сосудистых атеросклеротических осложнений является выявление лиц с повышенным риском, которым могут помочь мероприятия по снижению уровня в крови ХС ЛПНП и других модифицируемых причин сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая

польза от снижения уровня ХС ЛПНП зависит от достигнутого уровня ХС ЛПНП. Так, лицам с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний требуется более интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП для достижения того же абсолютного уровня остаточного риска сердечно-сосудистых заболеваний во время лечения, что и лицам с более низким риском. Например, снижение уровня в крови ХС ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к среднему пропорциональному (относительному) уменьшению риска на 20 %. Следовательно, снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (38,67 мг/дл) уменьшит риск развития острого атеросклеротического сердечно-сосудистого события у человека с абсолютным риском 20 % до 16 % (относительное снижение риска составит 20 %, а абсолютное — 4 %), а у человека с абсолютным риском 10 % риск снизится до 8 % (относительное снижение — 20 %, абсолютное — 2 %). Данное специализированное обновление продолжает поддерживать концепцию, изложенную в рекомендациях ESC/EAS 2019, согласно которой для определения интенсивности снижения уровня в крови ХС ЛПНП следует использовать предполагаемый абсолютный риск развития у человека острого сердечно-сосудистого заболевания/события. Мы также признаем, что снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, достижимое при аналогичном снижении уровня атерогенных липидов, по-видимому, более эффективно в более молодом возрасте.

Многочисленные рандомизированные исследования показали, что снижение уровня ХС ЛПНП снижает риск как фатальных, так



и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и ишемических инсультов, а также ишемических осложнений в периферических артериях. Поскольку заболеваемость ССЗ (нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) в сочетании со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний лучше отражает общее бремя ССЗ, то в соответствии с текущими рекомендациями ESC по профилактике ССЗ от 2021 г., данное специализированное обновление поддерживает использование рискометров SCORE2 и SCORE2-OP (вместо алгоритма SCORE) для оценки риска развития ИМ, ишемического инсульта или фатального сердечно-сосудистого события в течение следующих 10 лет у лиц без известных сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте от 40 до 89 лет (таблица рекомендаций 1).

Расчет алгоритма SCORE основывался на общем уровне в крови холестерина (ХС) у каждого человека. В качестве входных данных в алгоритмах оценки риска SCORE2 и SCORE2-OP используется уровень в крови ХС неЛПВП (который рассчитывается как общий ХС минус ХС ЛПВП). Более того, в то время как алгоритм SCORE оценивал 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний с летальным исходом у лиц в возрасте до 70 лет, алгоритмы SCORE2/SCORE2-OP (доступны по адресу <http://www.heartscore.org>) позволяют оценить 10-летний риск развития как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий, в том числе для практически здоровых людей в возрасте  $\geq 70$  лет (до 89 лет). Алгоритмы SCORE2 и SCORE2-OP откалиброваны, для четырех групп стран (оценивают низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний) на основе национальных показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Подробная информация и диаграммы рисков для этих четырех групп стран приведены в Руководстве ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 года.

В табл. 3 представлены обновленные определения очень высокого, высокого, умеренного и низкого риска сердечно-сосудистых заболеваний с использованием алгоритмов SCORE2/SCORE2-OP вместо алгоритма SCORE для практически здоровых людей (первичная профилактика). Эта таблица предназначена для замены табл. 4 Руководства ESC/EAS 2019 года. В целом, по оценкам, риск общего развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2–3 раза превышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний с летальным

исходом, хотя этот показатель может значительно варьироваться в зависимости от возраста и пола. В этом специализированном обновлении был использован коэффициент умножения в 2 раза для преобразования предыдущих пороговых значений, основанных на баллах, в пороговые значения, основанные на алгоритмах SCORE2 или SCORE2-OP, для определения различных категорий общего риска сердечно-сосудистых заболеваний. Подчеркивается, что риск является непрерывным, и точки отсечения, которые используются в любой модели риска сердечно-сосудистых заболеваний для определения различных уровней риска, частично произвольны и основаны на уровнях риска, при которых очевидна клиническая польза. Пороговые значения на основе алгоритмов SCORE2 и SCORE2-OP, представленные в этом документе (табл. 3), отражают эту концепцию.

Поскольку существующие популяционные модели риска сердечно-сосудистых заболеваний являются относительно грубыми инструментами для прогнозирования индивидуального риска, целесообразно обратить внимание на дополнительные характеристики, которые, как известно, повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, для уточнения оценки риска, как это уже обсуждалось в Руководстве по профилактике ESC 2021. Это особенно актуально для лиц, находящихся на грани принятия решения о лечении (Таблица рекомендаций 1). Клинические состояния и выбранные биомаркеры, которые могут рассматриваться как факторы, влияющие на риск, приведены во Вставке 1. Их наличие может способствовать переводу пациента в более высокую категорию риска, чем это было бы рассчитано с помощью алгоритма SCORE2 или SCORE2-OP, и, таким образом, может способствовать принятию решений о целевых показателях уровня ХС ЛПНП и мерах по снижению уровня липидов в крови.

Данное специализированное обновление подтверждает рекомендацию класса IIa Руководства ESC/EAS 2019 года о том, что наличие атеросклеротических бляшек в сонных и/или бедренных артериях следует рассматривать как фактор, снижающий риск у лиц с низким или умеренным риском. Недавние исследования предоставили новые важные данные о клиническом риске, связанном с субклиническим атеросклерозом, который выявляется при визуализации коронарных или периферических артерий у лиц без клинических проявлений ССЗ. Хотя нет рандомизированных исследований, показывающих, что

Таблица 3

## Категории сердечно-сосудистого риска

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Очень высокий риск | <p>Люди с любым из следующих заболеваний:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Документально подтвержденное ССЗ как клинически, так и однозначное при визуализации. Документально подтвержденные ССЗ включают перенесенный ранее ОКС (ИМ или нестабильная стенокардия), хронический коронарный синдром, коронарную реваскуляризацию (ЧКВ, АКШ и другие процедуры артериальной реваскуляризации), инсульт и ТИА, а также заболевания периферических артерий. Однозначно подтвержденные данные о ССЗ при визуализации включают те данные, которые, как известно, могут свидетельствовать о клинических явлениях, таких как наличие значительных бляшек<sup>a</sup> при коронарографии или компьютерной томографии, ультразвуковом исследовании сонных артерий или бедренной артерии или заметное повышение ККИ при компьютерной томографии<sup>b</sup></li> <li>Сахарный диабет с поражением органов-мишеней<sup>c</sup>, или как минимум с тремя основными факторами риска, или раннее начало СД1 с длительным течением (&gt;20 лет)</li> <li>Тяжелая ХБП (рСКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>Рассчитанный показатель SCORE2 или SCORE2-OP ≥ 20 % для 10-летнего риска развития фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний/событий</li> <li>Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или другим серьезным фактором риска</li> </ul> |
| Высокий риск       | <p>Люди с любым из следующих заболеваний:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Заметно повышенный уровень отдельных факторов риска, в частности ОХ &gt;8 ммоль/л (&gt; 310 мг/дл), ХС ЛПНП &gt; 4,9 ммоль/л (&gt;190 мг/дл) или АД ≥ 180/110 мм рт.ст.</li> <li>Пациенты с СГХС без других основных факторов риска</li> <li>Пациенты с СД без поражения органов-мишеней, с длительностью СД ≥10 лет или другим дополнительным фактором риска</li> <li>Умеренная ХБП (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>Рассчитанный показатель SCORE2 или SCORE2-OP ≥10 % и &lt;20 % для 10-летнего риска развития фатальных или нефатальных ССЗ</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Умеренный риск     | <p>Люди с любым из следующих заболеваний:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Молодые пациенты (СД 1-го типа &lt;35 лет; СД 2-го типа &lt;50 лет) с длительностью СД менее 10 лет, без других факторов риска</li> <li>Рассчитанный показатель SCORE2 или SCORE2-OP ≥2 % и &lt;10 % для 10-летнего риска развития фатальных или нефатальных ССЗ</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Низкий риск        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Рассчитанный показатель SCORE2 или SCORE2-OP &lt;2 % для 10-летнего риска развития фатальных или нефатальных ССЗ</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Примечание: АД — артериальное давление; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ИМ — инфаркт миокарда; ККИ — коронарно-кальцевый индекс; КТ — компьютерная томография; ОКС — острый коронарный синдром; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; СД — сахарный диабет; СД1 — сахарный диабет 1 типа; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ХБП — хроническая болезнь почек; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

<sup>a</sup> Обычно определяется при >50 % стенозе.

<sup>b</sup> Например, если оценка КИ >300.

<sup>c</sup> Повреждение органов-мишеней определяется как микроальбуминурия, ретинопатия или невропатия.

использование коронарно-кальцевого индекса (ККИ) для классификации сердечно-сосудистых (СС) рисков и руководства терапевтическим лечением улучшает СС исходы, тем не менее использование ККИ улучшает как различие, так и реклассификацию. Повышенный балл ККИ был дифференцированно связан с более высоким риском неблагоприятных СС событий у лиц без клинических проявлений ССЗ (первичная профилактика). При заметно повышенных значениях ККИ (например, балл ККИ > 300) риск был таким же высоким или даже выше, чем у пациентов

с известными клиническими проявлениями ССЗ (вторичная профилактика). Наоборот, нулевой балл ККИ ассоциируется с более низким риском СС осложнений и смертности у лиц с низким или умеренным предполагаемым риском ССЗ. Учет ККИ повышает точность прогнозирования риска ССЗ с помощью алгоритма SCORE2. В то время как наличие значительных (как правило, обструктивных) атеросклеротических бляшек при инвазивной коронароангиографии или компьютерной томографии (КТ) было определено как признак очень высокого риска ССЗ в реко-

**Модификаторы риска, которые следует учитывать помимо оценки риска  
на основе алгоритмов SCORE2 и SCORE2-OP**

**Демографические/клинические условия**

- Наличие в семейном анамнезе преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний (мужчины <55 лет; женщины <60 лет)
- Этническая принадлежность к группе высокого риска (например, выходцы из Южной Азии)
- Симптомы стресса и психосоциальные стрессоры
- Социальная депривация
- Ожирение
- Отсутствие физической активности
- Хронические иммуноопосредованные/воспалительные заболевания
- Серьезные психические расстройства
- Преждевременная менопауза в анамнезе
- Преэклампсия или другие гипертонические расстройства во время беременности
- Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека
- Синдром обструктивного апноэ во сне

**Биомаркеры**

- Устойчиво повышенный уровень вЧСРП (>2 мг/л)
- Повышенный уровень ЛП(а) [>50 мг/дл (>105 нмоль/л)]

мендациях ESC/EAS 2019 года, совсем недавно было показано, что наличие менее выраженного коронарного атеросклероза с необструктивными бляшками связано с повышенным риском последующего ИМ. На этом фоне, хотя визуализация коронарных артерий или измерение ККИ не рекомендуются в качестве общих скрининговых тестов для оценки риска ССЗ, данное специализированное обновление включает новую рекомендацию о том, что наличие субклинического атеросклероза при визуализации или повышенный показатель ККИ, если он измерен, следует рассматривать как факторы, влияющие на изменение риска у лиц с умеренным риском или у лиц, достигших пороговых значений для принятия решения о лечении (таблица рекомендаций 1). Однако следует отметить, что терапия статинами может привести к уменьшению количества богатых липидами бляшек и увеличению кальцификации, что указывает на стабилизацию бляшек, поэтому оценка ККИ у пациентов, получающих статины, должна интерпретироваться с осторожностью.

Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), не страдающих ССЗ, Руководство ESC по лечению ССЗ у пациентов с СД 2023 года рекомендует использовать алгоритм SCORE2-Diabetes для оценки риска ССЗ в течение 10 лет.

Важно отметить, что цели лечения повышенного уровня в крови ХС ЛПНП и терапевтические рекомендации для лиц каждой категории риска не изменились по сравнению с рекомендациями ESC/EAS 2019 года. Интенсивность рекомендуемого снижения уровня ХС ЛПНП по-прежнему определяется уровнем риска у конкретного человека. Предыдущие исследования показали потенциальную недооценку риска ССЗ на осно-

ве алгоритмов SCORE2 и SCORE2-OP, а также при лечении гиполипидемической терапией в рамках первичной профилактики, если статины были рекомендованы только лицам с очень высоким риском. Однако важно отметить, что, как указано в рекомендациях ESC/EAS 2019, рекомендация о начале фармакологической терапии, снижающей уровень ХС ЛПНП, в рамках первичной профилактики не ограничивается лицами с очень высоким риском, а зависит как от предполагаемого риска ССЗ, так и от исходного уровня ХС ЛПНП (без лечения). Эта концепция ранее была проиллюстрирована в Таблице 5 Руководства ESC/EAS 2019 года, а теперь описана (без изменений по сравнению с Руководством ESC/EAS 2019 года) в Таблице Рекомендаций 1.

Мы также подчеркиваем, что алгоритмы оценки риска SCORE2 и SCORE2-OP были разработаны для групп участников без клинических проявлений ССЗ, которые не получали гиполипидемическую терапию. В результате эти алгоритмы не следует использовать для оценки риска среди лиц с существующими ССЗ или среди лиц, в настоящее время получающих гиполипидемическую терапию, и их не следует использовать для «переоценки» риска с использованием показателей липидов, полученных после начала гиполипидемической терапии, рекомендованной Руководством.

Наконец, Рабочая группа подчеркивает, что атеросклероз является хроническим прогрессирующим заболеванием, которое начинается в раннем возрасте и медленно прогрессирует с течением времени, а совокупное повышение уровня в крови ХС ЛПНП в молодом возрасте связано с более высоким риском ССЗ в дальнейшей жиз-

Таблица рекомендаций 1

## Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска у лиц без известных сердечно-сосудистых заболеваний

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Класс <sup>а</sup> | Уровень <sup>б</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Алгоритм SCORE2 рекомендован для оценки 10-летнего риска смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых заболеваний/событий у внешне здоровых пациентов в возрасте до 70 лет без выявленных ССЗ, СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или АД <sup>с</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | I                  | B                    |
| Алгоритм SCORE2-OP рекомендован для оценки 10-летнего риска смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых заболеваний/случаев у внешне здоровых пациентов в возрасте 70 лет и старше без выявленных ССЗ, СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или АД <sup>с</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | I                  | B                    |
| Наличие субклинического коронарного атеросклероза при визуализации или повышенный балл ККИ при КТ следует рассматривать как модификаторы риска у лиц группы умеренного риска или у лиц, приближающихся к пороговым значениям для принятия решения о лечении, чтобы более точно классифицировать уровень риска <sup>д</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | IIa                | B                    |
| Чтобы точнее определить уровень риска, стоит принимать во внимание модификаторы риска <sup>е</sup> у лиц с умеренным риском или у лиц, приближающихся к пороговым значениям для принятия решения о лечении <sup>ф</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | IIa                | B                    |
| В целях первичной профилактики <sup>г</sup> пациентам рекомендуется фармакологическая терапия, снижающая уровень ХС-ЛНП: <ul style="list-style-type: none"> <li>• при очень высоком риске и уровне ХС-ЛНП <math>\geq 1,8</math> ммоль/л (70 мг/дл), или</li> <li>• при высоком риске и уровне ХС-ЛНП <math>\geq 2,6</math> ммоль/л (100 мг/дл),</li> <li>• несмотря на оптимизацию немедикаментозных мер для снижения риска ССЗ</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | I                  | A                    |
| В целях первичной профилактики <sup>г</sup> пациентам следует рассмотреть возможность проведения фармакологической терапии, снижающей уровень ХС-ЛПП: <ul style="list-style-type: none"> <li>• при очень высоком риске и уровне ХС-ЛНП <math>\geq 1,4</math> ммоль/л (55 мг/дл), но <math>&lt; 1,8</math> ммоль/л (70 мг/дл), или</li> <li>• при высоком риске и уровне ХС-ЛНП <math>\geq 1,8</math> ммоль/л (70 мг/дл), но <math>&lt; 2,6</math> ммоль/л (100 мг/дл), или</li> <li>• при умеренном риске и уровне ХС-ЛНП <math>\geq 2,6</math> ммоль/л (100 мг/дл), но <math>&lt; 4,9</math> ммоль/л (190 мг/дл), или</li> <li>• при низком риске и уровне ХС-ЛНП <math>\geq 3,0</math> ммоль/л (116 мг/дл), но <math>&lt; 4,9</math> ммоль/л (190 мг/дл),</li> </ul> несмотря на оптимизацию немедикаментозных мер для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний | IIa                | A                    |

Примечание. АД – артериальное давление; ККИ – коронарно-кальцевый индекс; КТ – компьютерная томография; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ХБП – хроническая болезнь почек; ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности;

а Класс рекомендаций.

б Уровень доказательности.

с Обновлённая рекомендация, заменяющая соответствующую рекомендацию, основанную на алгоритме SCORE в Руководстве ESC/EAS 2019 года.

д Обновлённая рекомендация, заменяющая рекомендацию по оценке баллов ККИ для оценки риска ССЗ в Руководстве ESC/EAS 2019 года.

е Перечисленные во вставке 1.

ф Новая рекомендация.

г Лица без диагностированных атеросклеротических ССЗ.

ни. И наоборот, наличие более низких уровней в крови атерогенных липидов в более молодом возрасте потенциально может снизить пожизненный риск развития ССЗ и смягчить дальнейшее прогрессирование субклинического атеросклероза. Несоответствие между нашим пониманием биологии развития атеросклероза и практическими последствиями принятия обоснованных решений о лечении, основанных на 10-летнем риске, подчеркивает необходимость разработки нового поколения алгоритмов оценки риска и пользы. Эти алгоритмы должны: (i) точно оценивать пожизненный риск развития острого ССЗ у всех

людей, независимо от возраста, и (ii) предоставлять индивидуальные рекомендации относительно оптимальных сроков и интенсивности снижения уровня ХС ЛПНП, необходимых каждому человеку для снижения риска развития атеросклеротического ССЗ в течение оставшейся жизни.

#### 4. Новые методы лечения, снижающие уровень холестерина липопротеинов низкой плотности

Бемпедоевая кислота – это небольшая молекула, принимаемая внутрь, которая ингибирует синтез холестерина путем ингибирования



действия АТФ-цитрателиазы, цитозольного фермента, входящего в состав 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы. Бемпедоевая кислота является пролекарством, а активирующий её фермент (ацил-КоА-синтетаза-1 с очень длинной цепью) не экспрессируется в скелетных мышцах. При лечении бемпедоевой кислотой побочные эффекты, связанные с мышцами, аналогичны эффектам плацебо. Бемпедоевая кислота (разовая доза 180 мг/сут) снижает уровень ХС ЛПНП примерно на 23 % при монотерапии, примерно на 18 % при назначении на фоне терапии статинами и на 38 % при назначении в комбинации с эзетимибом в фиксированных дозах. Лечение бемпедоевой кислотой снижало уровень высоко-чувствительного С-реактивного протеина (вЧСРП) и не приводило к повышению уровня гемоглобина А1с у пациентов с нормогликемией или преддиабетом. Менделевские рандомизационные исследования показали, что генетический вариант, имитирующий эффект ингибирования АТФ-цитрателиазы и снижающий уровень ХС ЛПНП в крови за счет того же механизма действия, связан с аналогичным снижением риска ССЗ, что и статины и другие нестатиновые гиполипидемические препараты с доказанной пользой в расчете на единицу снижения уровня ХС ЛПНП.

Исследование CLEAR Outcomes было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, целью которого было определить потенциал бемпедоевой кислоты

для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с непереносимостью статинов и высоким риском развития серьезных, нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (МАСЕ) в течение периода наблюдения в среднем 40,6 месяца. В общей сложности было рандомизировано 13 970 пациентов, примерно 70 % из которых проходили вторичную профилактику, а 30 % – первичную. К участию были допущены пациенты, принимавшие небольшие дозы статинов (суточная доза аторвастатина < 10 мг или эквивалент), которые составили 23 % от общего числа участников исследования. Усредненная по времени разница в уровне ХС ЛПНП между группами, принимавшими бемпедоевую кислоту и плацебо, составила 0,57 ммоль/л (22 мг/дл). Лечение бемпедоевой кислотой снижало частоту МАСЕ, определяемую как совокупность смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульта или коронарной реваскуляризации, на 13 % [относительный риск (ОР) 0,87; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,79–0,96;  $p = 0,004$ ]. Не было выявлено явного влияния на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,88–1,24). Снижение сердечно-сосудистого риска при приеме бемпедоевой кислоты аналогично снижению уровня ХС ЛПНП, достигаемому при приеме статинов. Частота миалгии была одинаковой в обеих руках. Лечение бемпедоевой кислотой увеличивало риск повышения активности печеночных ферментов (> 2 раза от верхней границы нормы (ВГН)

Таблица рекомендаций 2

## Рекомендации по фармакологическому снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Класс <sup>а</sup> | Уровень <sup>б</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Методы лечения, не связанные со статинами, с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы <sup>с</sup> , применяемые отдельно или в комбинации, рекомендуются пациентам, которым противопоказано лечение статинами с целью снижения уровня ХС ЛПНП и уменьшения риска сердечно-сосудистых событий. При выборе терапии следует учитывать требуемую степень дополнительного снижения ХС ЛПНП | <b>I</b>           | <b>A</b>             |
| Пациентам, которые не могут принимать статины для достижения целевого уровня ХС ЛПНП, рекомендуется бемпедоевая кислота                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>I</b>           | <b>B</b>             |
| Пациентам с высоким или очень высоким риском для достижения целевого уровня ХС ЛПНП следует рассмотреть возможность добавления бемпедоевой кислоты к максимально переносимой дозе статинов в сочетании с эзетимибом или без него                                                                                                                                                                 | <b>IIa</b>         | <b>C</b>             |
| Эвинакумаб следует назначать пациентам с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте 5 лет и старше, которые не достигли целевого уровня ХС ЛПНП, несмотря на получение максимальных доз гиполипидемической терапии для снижения уровня ХС ЛПНП                                                                                                                                        | <b>IIa</b>         | <b>B</b>             |

Примечание. ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Эта таблица дополняет таблицу рекомендаций по фармакологическому снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в рекомендациях ESC/EAS 2019 года и не заменяет ее.

<sup>а</sup> Класс рекомендаций.

<sup>б</sup> Уровень доказательности.

<sup>с</sup> Эзетимиб, моноклональные антитела к PCSK9, бемпедоевая кислота.

для аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ), 4,5 % против 3,0 %), нарушения функции почек (11,5 % против 8,6 %), гиперурикемии (10,9 % против 5,6 %), подагры (3,1 % против 2,1 %), желчнокаменной болезни (2,2 % против 1,2 %), увеличения количества тромбоцитов (7,2 % против 0,8 %) и снижения уровня гематокрита (2,3 % против 0,1 %). Поскольку бемпедоевая кислота приводит к небольшому и обратимому повышению уровня мочевой кислоты, в отношении пациентов с подагрой в анамнезе требуется осторожность, хотя подагра не является абсолютным противопоказанием к приему бемпедоевой кислоты.

Новые рекомендации по применению бемпедоевой кислоты для снижения уровня в крови ХС ЛПНП (дополняющие рекомендации по фармакологическому снижению уровня ХС ЛПНП с помощью статинов, эзетимиба и моноклональных антител (mAb) к пропротеинкиназе субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) из Руководства ESC/EAS 2019 года приведены в таблице рекомендаций 2). Существует значительная межиндивидуальная вариабельность реакции на снижение уровня ХС ЛПНП при применении любого конкретного гиполипидемического препарата или его комбинации, что требует мониторинга результатов лечения после начала или адаптации любой терапии, снижающей уровень ХС ЛПНП. Как указано в рекомендациях ESC/EAS 2019, уровень ХС ЛПНП следует измерять через 4–6 недель после начала или усиления гиполипидемической терапии.

Инклизиран, небольшая интерферирующая молекула рибонуклеиновой кислоты (РНК), которая ингибирует синтез PCSK9, может представлять собой альтернативный подход к матриксам PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб). В ходе исследований III фазы показано, что инклизиран снижает уровень ХС ЛПНП в крови примерно на 50 %. В настоящее время продолжаются два исследования сердечно-сосудистых исходов с использованием инклизирана (>16 000 пациентов с ССЗ (NCT03705234) и 17 000 пациентов с установленным диагнозом атеросклеротических ССЗ (NCT05030428)), в которых, как ожидается, будут представлены результаты за 2026 и 2027 года соответственно.

У пациентов с гомозиготной СГХС, у которых статины и ингибиторы PCSK9 малоэффективны и могут быть недостаточны для адекватного снижения уровня в крови ХС ЛПНП, эвинакумаб, содержащий моноклональные антитела против ANGPTL3 (ингибитора липопротеинлипазы и

эндотелиальной липазы), продемонстрировал потенциальную пользу при снижении уровня ХС ЛПНП почти на 50 %.

Пациенты, которые не могут принимать статины из-за побочных эффектов, представляют собой проблему в клинической практике. В таких случаях добавление нестатиновых липид-модифицирующих препаратов к статинам с максимальной переносимостью является ценным терапевтическим вариантом. В рандомизированном открытом исследовании EWTOPIA 75 (Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention) представлены новые доказательства, подтверждающие снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при приеме эзетимиба в отсутствие терапии статинами (хотя и не обязательно из-за непереносимости статинов) у пожилых людей в возрасте  $\geq 75$  лет без ишемической болезни сердца в анамнезе. В качестве общей концепции рекомендовано добавлять нестатиновые препараты с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы, такие как эзетимиб, ингибитор PCSK9, эвинакумаб или бемпедоевая кислота, принимаемые отдельно или в комбинации, для снижения уровня ХС ЛПНП, если целевые показатели ХС ЛПНП не достигаются при приеме максимально переносимой дозы статина. Выбор должен основываться на степени необходимости дополнительного снижения уровня в крови ХС ЛПНП, предпочтениях пациента, доступности и стоимости лечения.

## 5. Комбинация гиполипидемической терапии во время первичной госпитализации при остром коронарном синдроме

Два десятилетия назад была продемонстрирована четкая связь между интенсивной гиполипидемической терапией и улучшением исходов у пациентов после ОКС, что подтверждает принцип снижения уровня ХС ЛПНП: «чем ниже, тем лучше» в этих клинических условиях. Гиполипидемическая терапия является одним из основных методов ведения таких пациентов как на ранних стадиях после перенесенного ОКС, так и в хронический, стабилизированный период после перенесенного ОКС. Пациенты, перенесшие ОКС, подвергаются особенно высокому риску повторных сердечно-сосудистых осложнений, особенно в течение первого года после выписки из больницы. Данные наблюдений показывают, что совокупная частота повторного инфаркта миокарда, инсульта или смерти от

ССЗ в течение первых 100 дней после перенесенного инфаркта миокарда составляет 10 % и достигает 33 % через 5 лет. Даже в идеальном случае после ОКС пациентам может потребоваться до 12 недель для получения оптимальной терапии, снижающей уровень в крови ХС ЛПНП, в соответствии с действующим поэтапным подходом, который был рекомендован в Руководстве ESC/EAS 2019 года. Этот ранний период после ОКС соответствует наиболее уязвимой фазе после серьезного коронарного события. Данные наблюдений показывают, что рекомендуемая интенсивная гиполипидемическая терапия назначается нечасто, после выписки из больницы проводится незначительная коррекция дозы, и что большинство пациентов не достигают своих целей. Причины этого многофакторны и могут включать в себя инерционность назначения (назначение статинов низкой интенсивности), неоптимальную приверженность пациента к лечению, связанную с побочными эффектами гиполипидемической терапии или нежеланием лечиться статинами, а также задержки или потери в наблюдении после выписки из стационара.

Исследование IMPROVE-IT (Улучшенное снижение исходов: Международное исследование эффективности Виторины) показало, что добавление эзетимиба к терапии статинами (симвастатин в дозе 40 мг) в течение <10 дней (в среднем 5 дней) после развития ОКС привело к постепенному снижению уровня в крови ХС ЛПНП и незначительному, но важному уменьшению побочных сердечно-сосудистых событий. Недавно проведенные небольшие исследования показали, что очень интенсивное лечение, снижающее уровень в крови ХС ЛПНП, начатое в острой фазе после ОКС, безопасно, осуществимо и эффективно для достижения рекомендованных показателей ХС ЛПНП у большего числа

пациентов. Кроме того, недавние данные исследований HUYGENS (Оценка коронарных бляшек в глобальном рандомизированном исследовании Evolocumab) и PACMAN-AMI (Влияние алирокумаба, антитела к PCSK9, на коронарный атеросклероз у пациентов с острым инфарктом миокарда) показали уменьшение размеров и состава коронарных бляшек в ответ на острое и очень интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП у пациентов, перенёсших ОКС. Описано постоянное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений, даже если снижение уровня ХС ЛПНП превышало текущие цели лечения, рекомендованные руководством. Последние данные реестра SWEDHEART (Шведской веб-системы улучшения и развития научно обоснованной помощи при заболеваниях сердца, оцениваемой в соответствии с рекомендуемыми методами лечения) свидетельствуют о самом низком риске сердечно-сосудистых осложнений у тех пациентов, которые достигли раннего и устойчивого снижения уровня ХС ЛПНП до рекомендуемых показателей после перенесенного инфаркта миокарда. Таким образом, поэтапный подход к снижению уровня в крови ХС ЛПНП после ИМ может привести к отсроченному достижению цели по сравнению с ранней интенсификацией лечения. Эти данные подтверждают, что принцип «чем раньше, тем ниже, тем лучше» является терапевтической стратегией снижения уровня ХС ЛПНП у пациентов с ОКС.

Поскольку степень снижения уровня ХС ЛПНП в ответ на фармакологические вмешательства предсказуема на основе исходного уровня ХС ЛПНП, разумно предположить, что значительная часть пациентов с ОКС не достигнет поставленной цели при применении только высокоинтенсивного лечения статинами, назначенного при выписке. Таким образом,

Таблица рекомендаций 3  
Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Пациентам, которые до госпитализации уже получали какую-либо гиполипидемическую терапию, рекомендуется усилить гиполипидемическую терапию во время первичной госпитализации с ОКС с целью дальнейшего снижения уровня ХС ЛПНП                                                                             | I                  | C                    |
| Следует рассмотреть возможность начала комбинированной терапии статинами высокой интенсивности и эзетимибом во время первичной госпитализации с ОКС у пациентов, которые не были готовы к лечению и которые, как ожидается, не достигнут целевого уровня ХС ЛПНП с помощью одной только терапии статинами | IIa                | B                    |

Примечание. Эта таблица дополняет таблицу рекомендаций ESC/EAS 2019 года, но не заменяет ее. ОКС — острый коронарный синдром; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

<sup>a</sup> Класс рекомендаций.

<sup>b</sup> Уровень доказательности.

в соответствии с текущими рекомендациями ESC от 2023 года по ведению пациентов с ОКС. Рабочая группа предлагает стратегию раннего и интенсивного снижения уровня ХС ЛПНП, которая должна быть рассмотрена у всех пациентов с ОКС, с немедленным началом терапии статинами и комбинированным лечением одним или несколькими классами нестатиновой терапии с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы по мере необходимости, в зависимости от проводимой каждым пациентом гиполипидемической терапии до развития ОКС. Выбор препарата для комбинированной терапии должен основываться на степени необходимого дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП. Существует несколько лекарственных средств и их комбинаций с различной эффективностью и началом действия, которые позволяют применять такой подход «нанести удар как можно раньше и эффективнее». Таблица рекомендаций 3 содержит две новые рекомендации для этих клинических условий, для пациентов, которые на момент развития ОКС получали гиполипидемическую терапию или не получали ее ранее. Помимо лечения в острой фазе ОКС, уровень в крови ХС ЛПНП следует проверять через 4–6 недель после начала или усиления гиполипидемической терапии и настоятельно рекомендуется пожизненное лечение для снижения уровня ХС ЛПНП до рекомендованных целевых показателей.

В нескольких текущих клинических исследованиях, таких как EVOLVE-MI (Эволокумаб на ранних стадиях после перенесенного инфаркта миокарда; NCT05284747) и AMUNDSEN-real (Эволокумаб или обычные стратегии для достижения целевого уровня ХС ЛПНП при остром инфаркте миокарда, предшествующем чрескожному коронарному вмешательству; EUDRACT: 20210-005738-0), изучается потенциальная польза от применения эволокумаба на ранних стадиях после перенесенного инфаркта миокарда. Результаты этих испытаний ожидаются в 2026–2027 годах.

## 6. Липопротеин(а)

Эпидемиологические и генетические исследования убедительно подтверждают вероятную причинно-следственную и прямую непрерывную связь между высоким уровнем Лп(а) в плазме крови и повышенным риском ССЗ и стеноза аортального клапана (аортальный стеноз, АС). Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что высокий уровень Лп(а) может приводить к бо-

лее высокому риску ССЗ и АС, чем уровень ХС ЛПНП. Таким образом, механизмы, с помощью которых Лп(а) и ЛНП приводят к этим повышенным рискам, вероятно, различаются. Согласно исследованиям, проведенным в Великобритании, Дании и Соединенных Штатах Америки, наибольший риск был связан с ИМ и АС, меньший – с заболеваниями периферических артерий и сердечной недостаточностью, а наименьший – с ишемическим инсультом, ССЗ и смертностью от всех причин. Риск, связанный с высоким уровнем Лп(а), незначительно возрастает при уровнях от 30 мг/дл (62 нмоль/л) до 50 мг/дл (105 нмоль/л) и становится клинически значимым при уровнях выше 50 мг/дл (105 нмоль/л), при этом более высокие уровни связаны с большим увеличением риска ССЗ. Концентрация в крови Лп(а) в большей степени, чем любого другого липопротеина, определяется генетикой (>90 %), и ее уровни варьируют в зависимости от этнической принадлежности. Существует постепенное увеличение риска, вызванное повышением уровня в крови Лп(а), и если не учитывать уровень Лп(а), риск может быть существенно занижен. Измерение уровня Лп(а) следует проводить по крайней мере один раз в жизни каждого взрослого человека, либо при первом определении липидного профиля, либо при следующем, если липидный профиль уже был определен ранее. Скрининг особенно важен для молодых пациентов с СГХС или преждевременным развитием ССЗ и отсутствием других идентифицируемых факторов риска, или с семейным анамнезом преждевременных ССЗ или высоким уровнем Лп(а), или у лиц с умеренным риском или приближенных к пороговым значениям для принятия решения о лечении, чтобы более точно классифицировать уровень риска. Уровень Лп(а) может повышаться после наступления менопаузы, поэтому целесообразно провести повторное измерение, особенно если уровень Лп(а) до наступления менопаузы был пограничным.

Что касается измерения Лп(а), то существует значительная вариабельность между различными анализами, частично связанная со структурой Apo(a) и вариабельностью повторов Kringle-IV, что может привести к занижению или завышению уровней Лп(а). Хотя предпочтительнее измерять в молярных единицах (нмоль/л), в клинических целях можно использовать единицы массы (мг/дл).

Хотя еще не было доказано, что уровень Лп(а) позволяет точнее предсказывать риск по сравнению с существующими системами оценки (SCORE2, SCORE2-OP), тем не менее в



одном исследовании выявили, что повышенный уровень Лп(а) может улучшить прогнозирование риска инфаркта миокарда помимо обычных факторов риска. В ходе этого исследования обнаружено, что концентрация Лп(а) выше 47 мг/дл позволила правильно реклассифицировать 23 % случаев первого инфаркта миокарда в когорте из 8720 человек, при этом ни одно событие не было ошибочно переклассифицировано.

Еще предстоит выяснить, приводит ли снижение уровня Лп(а) к уменьшению риска развития ССЗ и АС. Степень снижения Лп(а), необходимая для достижения клинической пользы, также неизвестна. При отсутствии специфической терапии, снижающей уровень Лп(а), целесообразно раннее выявление факторов риска и более интенсивное снижение уровня в крови ХС ЛПНП с учётом как абсолютного сердечно-сосудистого риска, так и уровней Лп(а). Онлайн-алгоритм для оценки риска и потенциальной пользы, связанной с Лп(а), доступен на сайте: [http://www.eas-society.org/LPA\\_risk\\_and\\_benefit\\_algorithm](http://www.eas-society.org/LPA_risk_and_benefit_algorithm). Хотя небольшие исследования показали, что статины могут оказывать незначительное влияние на повышение уровня Лп(а), анализ данных участников семи рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал, что статины не влияют на концентрацию Лп(а). Поэтому при принятии клинических решений следует учитывать степень повышения уровня Лп(а) и другие факторы риска пациента. Пациентам с высоким уровнем Лп(а) рекомендуется принимать или продолжать приём статинов высокой интенсивности, если риск достаточно высок.

В настоящее время существуют специальные препараты, снижающие уровень Лп(а), которые тестируются в рамках рандомизированных клинических испытаний. Инъектируемая РНК-терапия (либо антисмысловой олигонуклеотид, либо малая интерферирующая РНК), направленная на выработку аполипопротеина(а) в гепатоцитах, снижает концентрацию Лп(а) на

80–98 %. В настоящее время исследуются пероральный низкомолекулярный ингибитор и небольшая интерферирующая РНК, которые могут значительно снизить уровень Лп(а).

Таблица рекомендаций 4 содержит новую рекомендацию, отражающую увеличение риска ССЗ во всём диапазоне повышенных уровней Лп(а). Целесообразно учитывать повышенные уровни Лп(а) >50 мг/дл ( $\geq 105$  нмоль/л) (затрагивающие не менее 20 % населения) для уточнения оценки риска ССЗ во всём диапазоне сердечно-сосудистых рисков. Более того, этот пороговый уровень следует рассматривать как модификатор риска для потенциальной реклассификации категории сердечно-сосудистого риска, в частности, для лиц с умеренным риском или лиц, приближенных к пороговым значениям принятия решения о лечении (см. вставку 1 и таблицу рекомендаций 1).

## 7. Гипертриглицеридемия

Уровень триглицеридов крови связан с риском ССЗ независимо от уровня ХС ЛПНП. Что касается фармакологического лечения гипертриглицеридемии, то Рабочая группа продолжает рекомендовать статины в качестве первого препарата выбора для снижения риска ССЗ у пациентов из группы высокого риска.

Доступные в настоящее время фибраты (гемфиброзил, фенофибрат, безафибрат) обладают умеренным эффектом снижения уровня в крови триглицеридов. Фенофибрат и безафибрат приводят к небольшому снижению уровня ХС ЛПНП, но не снижают МАСЕ (ИМ, ишемический инсульт, ССЗ) или общую смертность у пациентов, получавших статины. В этих исследованиях снижение частоты нефатального ИМ наблюдалось только при анализе подгрупп пациентов с атерогенной дислипидемией (низкий уровень ХС-ЛВП и высокий уровень триглицеридов). В ходе исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), проведенного в специально отобранных под-

Таблица рекомендаций 4

### Рекомендации по измерению уровня липопротеина(а)

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                     | Класс <sup>а</sup> | Уровень <sup>б</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| У всех взрослых уровень Лп(а), превышающий 50 мг/дл (105 нмоль/л), следует рассматривать как фактор, усиливающий риск ССЗ. При этом более высокие показатели Лп(а) ассоциируются с ещё большим увеличением риска | IIa                | B                    |

Примечание. Лп(а) — липопротеин(а); ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

<sup>а</sup> Класс рекомендаций.

<sup>б</sup> Уровень доказательности.

группах, фенофибрат был связан с более низким риском ампутаций нижних конечностей, что, вероятно, не было обусловлено липидными механизмами. Недавнее исследование PROMINENT (Pema-fibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN PatiENts With DiabeTes) показало, что селективный модулятор рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR-α), не снижал риск развития MACE (серьезные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы) у 10497 пациентов с СД2, гипертриглицеридемией легкой и средней степени тяжести и низким уровнем ХС-ЛВП. В этом исследовании пемафибрат повышал уровни АпоВ и ХС ЛПНП. В целом, в отличие от убедительных доказательств снижения риска ССЗ с помощью терапии, снижающей уровень ХС ЛПНП, эффективность снижения уровня триглицеридов с помощью фибратов в снижении риска ССЗ не установлена. Данное специализированное обновление поддерживает рекомендации класса IIb Руководства ESC/EAS 2019 года по применению фенофибрата или безафибрата. Фибраты не снижают уровень холестерина или ХС ЛПНП в сыворотке крови.

Что касается n-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), то результаты исследования были опубликованы после публикации рекомендаций ESC/EAS за 2019 год. В ходе исследования не удалось продемонстрировать преимущества комбинированного применения препаратов эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК) у 13078 пациентов (70 % с сахарным диабетом, 56 % с установленным ССЗ) в снижении смертности от ССЗ (сочетание сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии,

требующей госпитализации).

Причины расхождения результатов негативного исследования STRENGTH с результатами положительного исследования REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial), которые были опубликованы двумя годами ранее, могут быть связаны с различиями лечебных составов в исследуемых популяциях (смесь ЭПК и ДГК против высокой дозы икосапент этила, т.е. высокоочищенного этилового эфира ЭПК), или составе плацебо (кукурузное масло против плацебо, содержащего минеральное масло, соответственно). Предполагаемые механизмы действия ЭПК, специфически снижающие сердечно-сосудистый риск, заключаются в явном влиянии на окисление липидов, воспаление, структуру мембран, образование холестеринных доменов и функцию эндотелия. С учетом новых данных, полученных в ходе исследования STRENGTH, в этом специализированном обновлении были пересмотрены соответствующие рекомендации по ПНЖК, в которых четко указано, что применение высоких доз икозапента этила (как и в исследовании REDUCE-IT) следует рассматривать для пациентов с высоким или очень высоким риском и повышенным уровнем в крови триглицеридов (уровень триглицеридов натощак 135–499 мг/дл (1,52–5,63 ммоль/л)), несмотря на терапию статинами, направленную на снижение сердечно-сосудистых осложнений (таблица рекомендаций 5).

Воланезорсен — это антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на матричную РНК печеночного аполипопротеина С-III (АпоС-III), который снижает уровни АпоС-III, триглицеридов и хиломикрон в плазме крови. В ходе двойного слепого рандомизированного 52-не-

Таблица рекомендаций 5

## Рекомендации по медикаментозному лечению пациентов с гипертриглицеридемией

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| У пациентов с высоким или очень высоким риском ССЗ и повышенным уровнем триглицеридов крови (при уровне триглицеридов натощак от 135 до 499 мг/дл или от 1,52 до 5,63 ммоль/л) для снижения риска сердечно-сосудистых событий рекомендуется рассмотреть применение высоких доз икосапент этила (2 × 2 г в сутки) в сочетании со статинами | IIa                | B                    |
| У пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией (более 750 мг/дл или более 8,5 ммоль/л), вызванной семейным синдромом хиломикронемии, для снижения уровня триглицеридов и уменьшения риска развития панкреатита рекомендуется рассмотреть применение воланезорсена в дозе 300 мг в неделю                                                     | IIa                | B                    |

Примечание. ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

<sup>a</sup> Класс рекомендаций.

<sup>b</sup> Уровень доказательности.

дельного исследования III фазы, включавшего 66 пациентов с синдромом семейной хиломикронемии (FCS) и с заметно повышенным уровнем триглицеридов (средний исходный уровень 2209 мг/дл [24,96 ммоль/л]), показано, что воланезорсен снижает уровень триглицеридов крови на 77 % в течение 3 месяцев. Уровни ТГ < 750 мг/дл (< 8,48 ммоль/л) были достигнуты у 77 % пациентов, получавших воланезорсен. Общие побочные эффекты включают тромбоцитопению, требующую частого наблюдения, и реакции в месте инъекции у 60 % пациентов, получавших воланезорсен. Метаанализ данных об отдельных пациентах из трех рандомизированных контролируемых исследований, включавших пациентов с уровнем триглицеридов > 500 мг/дл (> 5,65 ммоль/л) ( $n = 207$ ), показал значительное снижение риска развития острого панкреатита в течение периода наблюдения в среднем 8,1 месяца. Воланезорсен был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) [но не Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA)] в качестве дополнения к диете у взрослых пациентов с генетически подтвержденной FCS и высоким риском развития панкреатита, у которых реакция на диету и терапию, снижающую уровень триглицеридов крови, была неадекватной. Этот препарат следует назначать пациентам с тяжелой гипертриглицеридемией, вызванной FCS (новая рекомендация в таблице рекомендаций 5).

В настоящее время новые препараты, снижающие уровень триглицеридов крови, проходят испытания в рамках рандомизированных клинических исследований. Инъекционная терапия на основе РНК (либо антисмыслового олигонуклеотида, либо малой интерферирующей РНК), нацеленная на АроС-III, может снизить концентрацию триглицеридов до 80 % в зависимости от дозы, интервала между введениями, специфического агента и популяции пациентов.

## 10. Пищевые добавки

Роль здорового питания в снижении уровня в крови атерогенных липидов и риска ССЗ подробно обсуждается в рекомендациях ESC/EAS 2019 г. Здоровое питание обычно определяется как рацион с низким содержанием насыщенных жиров с акцентом на цельнозерновые продукты, овощи, фрукты и рыбу. Что касается пищевых добавок, то нет убедительных доказательств того, что они могут снизить риск ССЗ. Что касает-

ся препаратов из красного дрожжевого риса, то, хотя сообщалось о клинически значимом гиполипидемическом эффекте при применении отдельных (очищенных, высокодозированных) препаратов, убедительных доказательств клинической пользы от такого лечения нет. Аналогичным образом, нет доказательств того, что добавки с ПНЖК могут снижать уровень в крови ХС ЛПНП или риск сердечно-сосудистых осложнений, за исключением высоких доз очищенного икосапента этила, используемого при гипертриглицеридемии. Аналогичным образом, недавно опубликованное исследование ОМЕГІ, в котором тестировались ПНЖК (ДГК + ЭПК) у пожилых пациентов (возраст 70–82 года) без повышенного уровня триглицеридов с недавним острым инфарктом миокарда (2–8 недель), не показало снижения частоты клинических осложнений по сравнению с плацебо. Недавнее исследование SPORT представляло собой одноцентровое рандомизированное слепое исследование с участием лиц без ССЗ в анамнезе и с повышенным 10-летним риском развития ССЗ. Участники ( $n = 199$ ) были рандомизированы на группы, получавшие розувастатин в дозе 5 мг в день, плацебо, рыбий жир, корицу, чеснок, куркуму, растительные стеролы или красный дрожжевой рис. Через 28 дней снижение уровня в крови ХС ЛПНП (основная конечная точка исследования) при приеме розувастатина было выше, чем при приеме всех пищевых добавок или плацебо, и ни одна из пищевых добавок не приводила к значительному снижению уровня ХС ЛПНП по сравнению с плацебо. Фитостеролы снижают всасывание холестерина в кишечнике и увеличивают его выведение из организма, а в дозах до 2 граммов в день они могут снизить уровень ХС ЛПНП примерно на 10 % без каких-либо побочных эффектов. Исследований, подтверждающих положительное влияние фитостеролов на сердечно-сосудистые показатели, не проводилось. В июне 2022 года Европейский парламент и Совет запретили продажу пищевых добавок, содержащих более 3 мг монаколинов из красного дрожжевого риса в день. Конкретно, это соответствует запрету на монаколины, содержащиеся в красном дрожжевом рисе, в суточной дозе  $\geq 3$  мг/сут, в то время как более низкие дозы этих добавок находятся под ограничениями (предупреждениями) и контролем Европейского союза.

Основываясь на совокупности имеющихся фактических данных и с учетом новых исследований, опубликованных после 2019 года, данное

Таблица рекомендаций 8

**Рекомендации по применению пищевых добавок**  
(смотрите также дополнительные данные онлайн, таблица доказательств 8)

| Рекомендации                                                                                                                                                                                    | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Не рекомендуется использовать пищевые добавки или витамины без документально подтвержденной безопасности и значительного снижения уровня ХС-ЛНП в целях снижения риска атеросклеротических ССЗ. | III                | B                    |

**Примечание.** ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

<sup>a</sup> Класс рекомендаций.

<sup>b</sup> Уровень доказательности.

специализированное обновление не поддерживает использование пищевых добавок или витаминов без документально подтвержденной безопасности и значительной эффективности в снижении уровня в крови ХС ЛПНП для снижения риска атеросклеротических ССЗ (новая рекомендация в таблице рекомендаций 8).

Перевод Е.А. Решетовой (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН), 2025 год

Полный текст Рекомендаций доступен по ссылке:

European Heart Journal (2025) 00, 1–20, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>