

Получена: 9 ноября 2023/ Принята: 24 ноября 2023/ Опубликовано online: 28 декабря 2023

УДК 616-089-07

DOI: [10.26212/2227-1937.2023.75.44.003](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.75.44.003)

А. Г. Ракишева¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9842-962X>

Д. Т. Сенкибаева² ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6245-8336>

С. Б. Ердесов^{4,5} ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6377-7744>

М. Ш. Абдильдаев² ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2436-9454>

М. А. Нуржанова^{2,3}, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2561-8707>

¹ Городская больница г. Конаев, Казахстан

² Научно-Исследовательский Институт Кардиологии и Внутренних Болезней

³ Казахстанский Медицинский Университет "Высшая школа общественного здравоохранения", г. Алматы, Казахстан

⁴ Школа Медицины, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан

⁵ РГП на ПХВ «Национальный центр общественного здравоохранения» МЗ РК, Астана, Казахстан

РОЛЬ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Резюме: Дислипидемии – нарушения в системе транспорта липидов и липопротеинов, проявляющееся повышенными показателями холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеина низкой плотности (ЛПНП) и обратным снижением уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которое наиболее часто ассоциируется с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Мировые данные 2019 года по смертности вследствие ишемической болезни сердца показывают, что из 8.54 миллионов смертей, около половины связано с повышенным уровнем ЛПНП.

В настоящее время дислипидемии являются активной и расширяющейся областью исследований, включая исследования относительно их молекулярной основы и генетического происхождения.

Однако дислипидемии у пациентов после реваскуляризации миокарда имеют свои особенности в предоперационном и послеоперационном периоде. Контроль за уровнем ХС ЛПНП у пациентов до АКШ, включает в себя прием высоких доз статинов до проведения операции, так как это значительно снижает риск сердечно-сосудистых событий (на 44%) в виде смерти и инфаркта миокарда. После АКШ уровень ХС ЛПНП имеет прямую зависимость с рисками серьезных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ).

Данный обзор на основе актуальных литературных данных позволит суммировать уже имеющиеся данные и осветить усовершенствования, включая классификацию дислипидемий и их роль в развитии атеросклероза коронарных артерий (КА), а также методы лечения атеросклероза КА, хирургические и медикаментозные, включая новейшие методы лечения.

Ключевые слова: дислипидемия, атеросклероз коронарных артерий, гиполипидемическая терапия, аортокоронарное шунтирование, ингибиторы PCSK9.

А. Г. Ракишева¹, Д. Т. Сенкибаева², С. Б. Ердесов^{4,5}, М. Ш. Абдильдаев², М. А. Нуржанова^{2,3}.

¹ Қонаев қалалық ауруханасы, Қонаев қ., Қазақстан

² Кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ, Алматы қ., Қазақстан

³ Қазақстан медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан

⁴ Медицина мектебі, Назарбаев Университеті, Астана қ., Қазақстан

⁵ Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Қоғамдық денсаулық сақтау ұлттық орталығы» РМҚ жанындағы РМҚ, Астана қ., Қазақстан

АКШ-ДАН КЕЙІН ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ ДИСЛИПИДЕМИЯНЫҢ РӨЛІ

Түйін: Дислипидемиялар холестерин (ХС), триглицеридтер (ТГ), төмен тығыздықты липопротеидтер (ТТЛП) деңгейінің жоғарылауымен және жоғары тығыздықтағы липопротеидтер (ЖТЛП) деңгейінің кері төмендеуімен көрінетін липидтер мен липопротеидтердің тасымалдау жүйесіндегі бұзылулар, бұл көбінесе атеросклеротикалық аурулардың қаупінің жоғарылауымен байланысты жүрек-қан тамырлары аурулары (ЖҚА). 2019 жылғы жаһандық деректер дислипидемия проблемасының жиі кездесетінін көрсетеді, 8,54 миллион өлімнің жартысына жуығы ТТЛП деңгейінің жоғарылауымен байланысты.

Қазіргі уақытта дислипидемиялар олардың молекулалық негізі мен генетикалық шығу тегіне қатысты зерттеулерді қоса алғанда, белсенді және кеңейетін зерттеу саласы болып табылады.

Дегенмен, миокард реваскуляризациясынан кейінгі науқастардағы дислипидемия операцияға дейінгі және операциядан кейінгі кезеңде өзіндік сипаттамаларға ие. АКШ операциясына дейін емделушілерде ТТЛП холестерин деңгейін бақылау операция алдында статиндердің жоғары дозаларын қабылдауды қамтиды, өйткені бұл өлім және миокард инфарктісі түріндегі жүрек-қан тамырлары асқынуларының қаупін (44%-ға) айтарлықтай төмендетеді.

АКШ-дан кейін ТТЛП холестерин деңгейлері негізгі жүрек-қан тамырлары оқиғаларының (MACE) тәуекелдеріне тікелей байланысты.

Ағымдағы әдебиет деректеріне негізделген бұл шолуда дислипидемиялардың жіктелуін және олардың коронарлық артерия атеросклерозының (КА) дамуындағы рөлін, сондай-ақ коронарлық атеросклерозды емдеудің хирургиялық және медициналық әдістерін қоса алғанда, бар деректерді жинақтап, емдеудің соңғы әдістерін жақсартуларын атап өтуге болады.

Түйінді сөздер: дислипидемия, коронарлық артериялардың атеросклерозы, липидті төмендететін терапия, коронарлық артерияны шунттау, PCSK9 ингибиторлары.

A.G. Rakisheva¹, D.T. Senkibaeva², S.B. Erdesov^{4,5}, M.Sh. Abdildayev², M.A. Nurzhanova^{2,3}.

¹ City Hospital Konaev, Konaev, Kazakhstan

² Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

³ Kazakhstan Medical University "Higher School of Public Health", Almaty, Kazakhstan

⁴ School of Medicine, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan

⁵ RSE at the RPE "National Center for Public Health" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan

ROLE OF DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS AFTER CABG

Resume: Dyslipidemias are disorders in the transport system of lipids and lipoproteins, manifested by increased levels of cholesterol (C), triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL) and a reverse decrease in the levels of high-density lipoprotein (HDL), which is most often associated with an increased risk of atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD). Global data from 2019 shows that the problem of dyslipidemia is so common that of the 8.54 million deaths, about half are associated with elevated LDL levels.

Currently, dyslipidemias are an active and expanding area of research, including studies regarding their molecular basis and genetic origin.

However, dyslipidemia in patients after myocardial revascularization has its own characteristics in the preoperative and postoperative period. Control of LDL cholesterol levels in patients before CABG surgery includes taking high doses of statins before surgery, as this significantly reduces the risk of cardiovascular events (by 44%) in the form of death and myocardial infarction. After CABG, LDL cholesterol levels are directly related to the risks of major cardiovascular events (MACE).

This review, based on current literature data, will summarize existing data and highlight improvements, including the classification of dyslipidemias and their role in the development of coronary artery atherosclerosis (CA), as well as methods of treating coronary atherosclerosis, surgical and medical, including the latest treatment methods.

Key words: dyslipidemia, atherosclerosis of the coronary arteries, lipid-lowering therapy, coronary artery bypass grafting, PCSK9 inhibitors.

Вступление. Дислипидемии – нарушения в системе транспорта липидов и липопротеинов, проявляющиеся повышенными показателями холестерина, триглицеридов, липопротеина (а) (ЛП(а)) и обратным снижением уровней липопротеинов высокой плотности, которое наиболее часто ассоциируется с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Часто присутствуют вторичные предрасполагающие факторы, в частности ожирение и сахарный диабет 2 типа. Дополнительные клинические последствия также связаны с редкими дислипидемиями, включая панкреатит с выраженным повышением уровня ТГ, а также гепатостеатоз и дефицит жирорастворимых витаминов у лиц с генетически нарушенной продукцией липопротеинов, содержащих аполипопротеин (апо) В [1, 2].

Дислипидемии являются активной и расширяющейся областью исследований, причем недавние исследования дают представление об их молекулярной основе и генетическом происхождении, обрисовывают их роль в развитии атеросклероза и проявляют способность

фармакологических средств снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний у пострадавших людей. Также расширяются возможности лечения дислипидемий, включая хорошо зарекомендовавшее себя применение моноклональных антител, нацеленных на пропротеин конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), а также бемпедоевой кислоты, алирокумаба и инклизирана [3].

Касательно хирургической реваскуляризации миокарда по поводу ишемической болезни сердца, то необходимо заметить, что в течение 30 дней после хирургических вмешательств смертность составляет 1,0% в течение 1 года - 3,8%, послеоперационный инфаркт миокарда возникает у 3,1% больных, послеоперационный инсульт — у 5,8%. Уже в более отдаленные периоды общая смертность после хирургической реваскуляризации увеличивается до 32%, кардиоваскулярная смертность - 7%, сердечно-сосудистые события развиваются в 22% случаев, новый инфаркт миокарда – в 9%, из них 48% пациентов требуют повторной реваскуляризации. Необходимость повторной реваскуляризации напрямую связана с имеющейся у пациента

дислипидемией. Так, частота окклюзии венозного трансплантата у пациентов после АКШ составляет 2,1% в год, через 5 лет поражаются 48% трансплантатов, через 10 лет лишь 60% венозных трансплантатов остаются проходимыми, а через 15 лет 81% трансплантатов окклюзированы со стенозом >50 % [59].

Таким образом, данный обзор позволит суммировать уже имеющиеся данные и осветить усовершенствования, включая классификацию дислипидемий и их роль в развитии атеросклероза коронарных артерий (КА), а также методы лечения атеросклероза КА, хирургические и медикаментозные, включая новейшие методы лечения дислипидемий. Данная работа выполнена в рамках научного проекта (№АР19680319): «Улучшение исходов хирургической реваскуляризации миокарда на основе разработки комплексного инновационного менеджмента пациентов после вмешательства».

Липидный обмен. Главные клинически значимые липиды – это холестерин (ХС ЛПНП и ЛПВП) и триглицериды. Холестерин является компонентом клеточной мембраны, предшественником стероидных гормонов и желчных кислот, модификатором нейрональных сигнальных молекул. Источники холестерина - синтез ХС в печени и ХС, всосавшийся в кишечнике из жиров пищи. Значение триглицеридов: источник энергии для мышечной и жировой ткани. Холестерин и триглицериды состоят из: гидрофобного ядра, содержащего в себе ТГ и эфиры ХС; менее гидрофобной оболочки, содержащей в себе фосфолипиды и холестерин; аполипопротеинов – белков, находящихся на поверхности липопротеинов и необходимые для захвата их различными тканями [3,4].

Синтез и регуляция триглицеридов. Процессы, лежащие в основе липидного обмена тесно связаны друг с другом и вытекают один из другого. Начать стоит с триглицеридов.

Цепочка синтеза триглицеридов берет свое начало с липолиза адипоцитов (клеток жировой ткани). Триацилглицерины (ТАГ) в адипоцитах под действием фермента ТАГ липазы (также называют гормон чувствительной липазой) расщепляются на свободные жирные кислоты (СЖК), которые идут в печень. В печени образуется резерв СЖК, используемый для синтеза ТГ [3, 5].

Синтез и регуляция холестерина (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП). Дальнейший путь триглицеридов в организме складывается из образования ЛПОНП. Для этого необходим аполипопротеин - АПО В100. Холестерин, триглицериды, АПО В100 и др компоненты липопротеинов печени собираются в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), которые переносят ТГ к периферическим тканям, где они расщепляются до СЖК [3, 5].

Далее ЛПОНП, лишившись большей части ТГ метаболизируется сначала в короткоживущие

липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), а позже в липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Регуляция ЛПНП происходит за счет захвата ЛПНП из кровотока печенью (рецептор зависимый эндоцитоз ХС). Захват происходит с помощью ЛПНП рецепторов на стенке печени и количество рецепторов регулируется с помощью фермента пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа (PCSK 9) [3,5]. Относительно синтеза ЛПВП известно, что Апо А1 (основной белок ЛПВП), связывается с АВСА1-транспортером и способствует его фосфорилированию. Это приводит к выходу фосфолипидов и ХС на апо А1 и образованию ЛПВП. ЛПВП оказывают множество положительных эффектов в виде обратного транспорта холестерина, предотвращения окисления липопротеинов и противовоспалительного действия [6].

Нарушение в системе их транспорта называется дислипидемиями, которое является одним из самых часто диагностируемых хронических состояний, зависит от клинического контекста и проявляется повышением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), липопротеина (а) (ЛП(а)) и обратное снижение уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Все эти изменения сильно повышают риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) [1,2].

Классификация дислипидемий. В 1960 году Фредриксоном была впервые описана классификация дислипидемий на основе наблюдаемых фенотипов и фракционированных липопротеинов [7]. Согласно этой классификации, есть 5 типов дислипидемий. Типы 1,3-5 в первую очередь определялись повышенными уровнями различных субфракций липопротеинов, богатых триглицеридами, в то время как 2 тип включает в себя либо изолированное повышение ЛПНП (тип 2А), либо повышение уровня ЛПНП в сочетании с повышением ЛПОНП (тип 2В) [7, 8].

На сегодняшний день данная классификация не является актуальной в практической медицине, т.к. методы фракционирования, такие как ультрацентрифугирование недоступны для большинства клиницистов, а точное фенотипирование Фредриксона не практично.

В этой связи рекомендуется применять классификацию на основе липидной панели и интерпретировать их как гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, либо их комбинированный вариант [9].

Распространенность дислипидемий. Определение бремени гиперхолестеринемии, как наиболее частой формы дислипидемии, является колоссальным, о чем свидетельствуют мировые данные 2019 года по смертности вследствие ишемической болезни сердца, где из 8.54 миллионов смертей, около половины связано с повышенным уровнем ЛПНП, и из 2.73 миллионов всех смертей от острого нарушения мозгового кровообращения, 0.61 миллион связан с

повышенным уровнем ЛПНП [10]. По данным ВОЗ в 2008 году гиперхолестеринемия (ХС > 4.9 ммоль/л) была наиболее распространена в Европе (54% вне зависимости от пола), далее в Северной и Южной Америке (48% вне зависимости от пола), наименьшая распространенность зарегистрирована в Африке и Южной Азии (22.6% и 29%, соответственно) [11]. В Республике Казахстан процент лиц с уровнем общего холестерина свыше 5.0 ммоль/л в течение нескольких десятилетий не меняется и составляет порядка 20%. Таким образом, высокая распространенность, а также ассоциированный риск с сердечно-сосудистыми заболеваниями, способствовало перемещению повышенного уровня ЛПНП с 15 места в 1990 году до 8-го в 2019 году среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [12]. Рекомендации по гиполипидемической терапии зависят от базового риска АССЗ. Снижение уровня холестерина связано со снижением риска развития АССЗ, при этом относительный риск снижается на 20% на каждые 1 ммоль/л снижения уровня ЛПНП. Как правило, уровень ЛПНП свыше 5.0 ммоль/л является показателем, когда можно рассматривать генетическое заболевание и когда можно рассматривать терапию вне зависимости от возраста и наличия других факторов риска. Поэтому, резонно определять гиперхолестеринемия при повышении ЛПНП свыше 5.0 ммоль/л. Однако, такой подход не охватывает большинство лиц, которые могут получить преимущество от назначения гиполипидемической терапии, включая людей с АССЗ. Более того, определение гиперхолестеринемии затруднительно в виду отсутствия универсального одобренного целевого значения уровня холестерина, так как рекомендации варьируются в зависимости от группы рекомендаций [13, 14, 15].

Одним из вариантов дислипидемии является Гипертриглицеридемия (ГТГ), которая имеет заметное правостороннее распределение населения представляющим крайние фенотипы Триглицеридов [4]. 95-й перцентиль для ТГ составляет >3,37 ммоль/л (>300 мг/дл), а 99-й перцентиль - ~5,0 ммоль/л (~440 мг/дл) [16]. Большинство лабораторий сообщают о верхней границе нормы ТГ >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл), что соответствует ~75-му перцентилю. Различные общества установили разные интервалы ТГ, чтобы определить ГТГ как «легкую», «умеренную» или «тяжелую» [17,18, 19]. Тяжелая ГТГ часто определяется как ТГ >10 ммоль/л (>885 мг/дл) или >1000 мг/дл (>11,1 ммоль/л), и ГТГ в этом диапазоне встречается примерно у 1 из 500 человек [18].

Распределение холестерина ЛПВП в популяции также смещено слегка вправо. Средний уровень холестерина ЛПВП составляет 1,6, 1,7 и 1,9 ммоль/л (62, 66 и 74 мг/дл) и 1,2, 1,3 и 1,5 ммоль/л (46, 50 и 58 мг/дл) для европейских женщин и мужчины в возрасте от 20 до 39, от 40 до 65 и от 66 до 100 лет соответственно [16]. 2,5-й перцентиль низких границ холестерина ЛПВП составляет 0,7 и 0,9 ммоль/л (27 и

35 мг/дл) для европейских мужчин и женщин соответственно [16]. Риск АССЗ обратно коррелирует с уровнем циркулирующего холестерина ЛПВП; уровень <0,9 ммоль/л (<35 мг/дл) идентифицируется как независимый фактор риска АССЗ [20], хотя прямая причинная роль не установлена.

Важно отметить, что существуют значительные этнические различия в распределении значений ТГ и ХС-ЛПВП, которые следует учитывать при интерпретации липидного профиля [21, 22]

ЛП(а) имеет популяционную структуру распределения, аналогичную таковой для ТГ. Среднее значение ЛП(а) у взрослых европейцев составляет 19 нмоль/л (10,5 мг/дл), при этом 80-й перцентиль соответствует уровню 87,3 нмоль/л (41,8 мг/дл). Более высокие концентрации чаще наблюдаются у лиц африканского происхождения, чем у лиц европеоидной или азиатской национальности [23].

Липиды и липопротеины, и их роль в развитии атеросклеротических заболеваний. В мета-анализе с исследованием данных 170 000 человек было доказано, что увеличенные показатели ХС ЛПНП в плазме крови прямым образом влияют на риск развития ССЗ [20]. Стоит отметить, что закономерное обратное снижение показателей снижает и риски. Так, снижение на каждый 1 ммоль/л уменьшает риск на 20% [13, 14, 15].

Прямая причинная роль частиц ЛПНП и холестерина ЛПНП в патогенезе АССЗ хорошо известна, при этом повышенный риск наблюдается при повышении уровня холестерина ЛПНП [19, 24]. Чрезмерное количество частиц ЛПНП в плазме, образуя пенистые клетки, являются основой атеросклеротических бляшек [25]. Окисление ЛПНП в артериальной стенке также приводит к выработке цитокиновых сигналов и привлечению воспалительных клеток, что дополнительно способствует атерогенезу [26, 27, 28]. Окклюзионное сосудистое событие может произойти при разрыве бляшки, что приводит к инфаркту миокарда, инсульту или ишемии периферических конечностей [28].

Напротив, прямая роль ЛПВП в развитии АССЗ неясна. Согласно эпидемиологическим исследованиям, низкий уровень холестерина ЛПВП является независимым фактором риска АССЗ [29]. Соотношение ХС-ЛПВП, которое отражается соотношением апо В;А-I [30], более предсказывает риск АССЗ, чем любой из компонентов этого соотношения, что косвенно указывает на роль низкого уровня HDL-C в АССЗ [31]. Однако у многих людей с изолированным низким уровнем холестерина ЛПВП, обусловленным генетическими вариантами, не наблюдается повышенной склонности к АССЗ [32]. Кроме того, терапия, повышающая уровень холестерина ЛПВП, не продемонстрировала пользы от АССЗ [33, 34]. Такие исследования, как dal-OUTCOMES [35], выявили что повышение уровня ЛПВП не приводит к уменьшению риска ССЗ. Исследования ACCELERATE [35], также

подтвердили отсутствие влияние повышения ЛПВП на риск ССЗ [35]. Лишь комбинированная терапия, направленная на повышение уровня ЛПВП и снижение ЛПНП может показать эффективность в вопросе коррекции рисков ССЗ [36]

Роль ТГ в предрасположенности к риску АСССЗ менее противоречива. Прямую связь сложно выявить, поскольку повышенный уровень ТГ часто связан с пониженным уровнем холестерина ЛПВП [37]. Ученые пришли к выводу, что повышенный уровень ТГ является независимым фактором риска АСССЗ; это особенно верно для уровней ТГ не натошак [38, 39, 40, 41]. Более того, менделевские рандомизированные эксперименты, в которых пытались оценить генетический риск ГТГ изолированно, также показали связь с АССЗ [42, 43]. Будучи патогенным фактором, ТГ не могут напрямую способствовать атерогенезу [44, 45]. Предполагается, что пациенты с повышенным уровнем ЛПОНП склонны накапливать мелкие плотные частицы ЛПНП (сдЛПНП), которые могут лучше проникать в артериальную стенку и способствовать большему развитию атеросклероза [46, 47]. Кроме того, повышенный уровень ТГ может косвенно влиять на такие проатерогенные механизмы, как воспаление, тромбогенез, клеточная пролиферация и аномальная функция эндотелия [48].

Диагностики дислипидемий. Большинство руководств по ведению дислипидемий рекомендуют использовать липидный профиль, включающий

показатели общего холестерина (ХС), ЛПНП, ЛПВП и ТГ, как скрининговый метод диагностики [13, 49, 50]. В некоторых источниках как диагностический маркер всех атерогенных частиц липопротеинов предлагают измерять апо В-100. Также с целью стратификации риска, Канадское и Европейское кардиологическое общество, рекомендует однократно измерять уровни ЛП(а) [13, 50].

Важно помнить, что точность липидного профиля может снижаться у пациентов с циркулирующими в крови патологическими моноклональными белками, а также вследствие стресс-индуцированного повреждения миокарда после острого коронарного синдрома. Сниженные уровни ЛПНП, ЛПВП и высокие уровни ТГ встречались у пациентов через 24-96 часов после перенесенного острого коронарного синдрома, сохраняясь до 2 месяцев [51, 52, 53, 54]. Поэтому в клинической практике стоит быть внимательным и учитывать вышеописанные варианты изменения липидного профиля.

Медикаментозные методы лечения атеросклероза коронарных артерий. Результаты липидного спектра, оценка рисков АССЗ и определение целевых значений липопротеинов позволяют перейти к подбору эффективной терапии для пациента. Медикаментозное лечение включает в себя 7 основных групп препаратов, механизм действия которых соответствует различным этапам липидного обмена (таблица 1) [3].

Таблица 1 - Медикаментозное лечение дислипидемии [3]

Группа препарата	Представители
1. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Симвастатин, Левостатин, Правостатин, Розувастатин, Аторвастатин.
2. Активаторы ЛП-липазы (фибраты)	Безафибрат, гемфиброзил, фенофибрат.
3. Секвестранты желчных кислот	Колистирамин, колестипол
4. Средства, избирательно нарушающие всасывание ХС в кишечнике	Эзетемиб
5. Ингибиторы ТАГ липазы	Никотиновая кислота
6. Ингибиторы PCSK9	Алирокумаб, Эволокумаб
7. Прочие	Ломитапид, Мипомерсен, Инклизиран, Бемпедоевая кислота, Эвинакумаб, Воланесорсен.

Хирургические методы лечения атеросклероза коронарных артерий. При многососудистом поражении и/или большой площади ишемии, применение одной только медикаментозной терапии не эффективно и требует рассмотрения вопроса о хирургическом вмешательстве - реваскуляризации миокарда. Одним из методов реваскуляризации миокарда является аорто коронарное шунтирование (АКШ) [55]. Аортокоронарное шунтирование – это процедура, при которой аутологичные артерии или вены используются в качестве трансплантатов для

обхода коронарных артерий, частично или полностью закупоренных атеросклеротическими бляшками [56]. Для достоверной оценки тяжести поражения коронарных артерий у больных с многососудистым (трёхсосудистым) поражением и стенозом ствола ЛКА применяется шкала SYNTAX, которая включает в себя оценку типа кровообращения, коронарного сегмента, диаметр стеноза, поражение в месте трифуркации, бляшки в месте бифуркации, аорто-устьевые поражения, степень извитости, длину бляшки, кальцификации, тромбоз и диффузное поражение дистальнее бляшки [55,57].

Согласно статистическим данным, аортокоронарное шунтирование (АКШ) является одной из самых часто выполняемых кардиохирургических процедур в США, составляя 400 тысяч процедур в год [56]. В западной Европе АКШ проводится в среднем 62 пациентам на 100 000 населения [58].

Предоперационная подготовка пациентов с дислипидемией перед АКШ. Контроль за уровнем ХС ЛПНП у пациентов до и после АКШ должен быть особенно важен. Данная когорта относится к группе очень высокого риска ССО, поэтому для них рекомендовано снижать уровень ХС ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного с достижением целевых значений $< 1,4$ ммоль/л [13]. Таким пациентам нужно следовать стратегии приема высоких доз статинов до проведения операции, так как это значительно снижает риск ССС (на 44%) в виде смерти и инфаркта миокарда. Данная стратегия также уменьшает риск контраст-индуцированного повреждения почек после АКШ [13].

Постоперационное ведение пациентов после АКШ с нарушением липидного обмена. Взаимосвязь дислипидемии с осложнениями после АКШ играет очень важную роль у данной когорты пациентов и поэтому требует более детального изучения. Исследование, опубликованное в журнале Global Heart, показало, что частота окклюзии венозного трансплантата составляет 2,1% в год, через 5 лет поражаются 48% трансплантатов, через 10 лет лишь 60% венозных трансплантатов остаются проходимыми, а через 15 лет 81% трансплантатов окклюзированы со стенозом $> 50\%$. Главным образом это происходит вследствие недостижения целевых значений липопротеинов из-за назначения не эффективной терапии и отсутствия контроля за

показателями, что ведет к дальнейшему развитию атеросклероза в коронарных сосудах и трансплантатах [59]. Влияние высокого уровня ЛПНП на рестеноз после АКШ также изучено в другом исследовании с анализом ангиографий 1248 пациентов после АКШ. Рестеноз возникал вследствие повышенных показателей ТГ, ЛПНП и низких показателей ЛПВП. К факторам также отнесли малый диаметр трансплантата, мужской пол и курение [60]. Тематике достижения целевых уровней липопротеидов у пациентов после АКШ было посвящено новое исследование 2023 года, опубликованное в журнале Journal of the American Heart Association. Исследование включало анализ среднесрочных показателей ЛПНП спустя год после АКШ, оценку эффективности применения различных стратегий гиполипидемической терапии и оценку риска ССЗ при различных уровнях ЛПНП. Так, было обнаружено, что лишь 310 пациентов из 2072 достигли целевого уровня ЛПНП в менее 1,40 ммоль/л, 425 пациентов в промежутке 1,40-1,80 ммоль/л, 751 пациент 1,80-2,60 ммоль/л и 586 пациентов имели уровень ЛПНП более 2,60 ммоль/л. Терапия пациентов, достигших целевые показатели ЛПНП и не достигших также отличались. Те, кто принимал ингибиторы PCSK9 и эзетимиб смогли получить целевые 1,40 ммоль/л и меньше, а те, кто получал терапию в виде высоких доз статинов не смогли достичь целевых уровней. Риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), сердечной смерти и ИМ также имеют прямую связь с уровнями ЛПНП. Учитывая ЛПНП через 1 год после АКШ получены результаты, представленные в таблице 2 [61].

Таблица 2 - Зависимость риска сердечно-сосудистых событий, и уровней ЛПНП у пациентов, перенесших АКШ [61]

Риск	ЛПНП более 2,6 ммоль/л	ЛПНП 1,80-2,60 ммоль/л	ЛПНП 1,40-1,80 ммоль/л	ЛПНП менее 1,40 ммоль/л
МАСCEs	31.9%	24.1%	21.4%	19.0%
Сердечная смерть	11,8%	7,1%	5,9%	5,8%
Нефатальный ИМ	18,6%	13,6%	11,5%	9,0%

Дислипидемии являются активной и расширяющейся областью исследований, а недавние исследования дают представление об их молекулярной основе и генетическом происхождении, обрисовывают их роль в развитии атеросклероза и проясняют способность фармакологических средств снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний у пострадавших людей. Также расширяются возможности лечения дислипидемий, включая помимо уже знакомых препаратов и новые, современные препараты.

Новые методы лечения дислипидемии у пациентов после АКШ

Алирокумаб. Эффективность применения ингибиторов PCSK9 у пациентов с дислипидемией после проведенной АКШ была подтверждена в

исследовании 2019 года, в котором сравнивались уровни ЛПНП и риски МАСCEs у группы пациентов, в лечебной схеме которых был алирокумаб и у группы у которых применялись высокие дозы статинов с эзетимибом. Несмотря на интенсивную терапию статинами и эзетимибом, алирокумаб оказался эффективнее и заметно снижал не только риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), но и риск смерти [62].

Инклизиран. Новейшим препаратом, применяемым для лечения дислипидемии является инклизиран, представляющий из себя малую интерферирующую РНК, которая ингибирует PCSK9 и регулирует количество ЛПНП рецепторов на стенке гепатоцитов. Для оценки действия данного препарата было

сформировано две группы пациентов, одна принимала препарат инклизиран, а другая вместо него принимала плацебо. Через 180 дней у пациентов, принимавших препарат, уровни ЛПНП снизились на 27,9-41,9% по сравнению с изначальными показателями, а уже после второй дозы на 35,5-52,6% [63]. Клинические исследования ORION 10 и ORION 11 на базе наблюдения за 1561 и 1617 пациентами принимавших препарат каждые 6 месяцев показали снижение ЛПНП на 50% [64].

Бемпедоевая кислота. Бемпедоевая кислота – препарат, который применим у людей с непереносимостью статинов и в основе механизма действия, которого лежит ингибирование АТФ-цитратлиазы – более ранней стадии образования ХС в печени [65]. Бемпедоевая кислота снижает ЛПНП на 21,4%, общий холестерин на 14,8%, аполипопротеин В на 15,0% уже через 12 недель [66]. По данным другого исследования, показатели ХС ЛПНП снижаются на 30% при монотерапии и на 50% в комбинации с эзетемибом [13].

Вывод. Таким образом, дислипидемии являются активной и расширяющейся областью исследований, причем недавние исследования дают представление об их молекулярной основе и генетическом происхождении, обрисовывают их роль в развитии атеросклероза и проясняют способность фармакологических средств снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение дислипидемии включает в себя медикаментозные и оперативные методы. В случаях, когда применение одной только медикаментозной терапии не эффективно либо при наличии многососудистого поражения и/или большой площади ишемии необходимо рассматривать вопрос о хирургическом вмешательстве – реваскуляризации миокарда, а именно об АКШ. Большое количество проводимых операций АКШ требует более углубленного изучения вопросов послеоперационного наблюдения и ведения пациента. Важную роль в этом наблюдении играет коррекция дислипидемии, так как частота окклюзии венозного трансплантата составляет 2,1% в год, через 5 лет поражаются 48% трансплантатов, через 10 лет лишь 60% венозных трансплантатов остаются проходимыми, а через 15 лет 81% трансплантатов окклюзированы со стенозом >50%. Также пациенты, не достигшие целевых уровней ЛПНП в <1,40 ммоль/л подвержены более высокому риску серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), сердечной смерти и ИМ. Лечение пациентов с дислипидемией после АКШ нуждается в новых исследованиях с использованием новейших препаратов как: инклизиран, который уже после второй дозы снижает ЛПНП более чем на 50%; бемпедоевая кислота, с эффективностью в 30% в монотерапии и 50% в комбинации с эзетемибом; алирокумаб, позволившим принимавшим его пациентам достичь целевых уровней ЛПНП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Драпкина О. М. Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2021. -20(7) – с. 133-142
- 2 Amanda J Berberich, Robert A Hegele, A Modern Approach to Dyslipidemia, Endocrine Reviews, Volume 43, Issue 4, August 2022, Pages 611–653.
- 3 Jang AY, Lim S, Jo SH, Han SH, Koh KK. New Trends in Dyslipidemia Treatment. Circ J. 2021 May 25;85(6):759-768. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1037. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33177309
- 4 Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. Nat Rev Genet. 2009;10(2):109-121.
- 5 Зайпс Д.П., Либби П., Боноу Р.О., Манн Д.Л., Гордон Т.Ф. Болезни сердца по Браунвальду. В 3 т. Т. 2. - 2023 - с.1279-1305
- 6 Landmesser, U. HDL and coronary heart disease — novel insights. // Nature Reviews Cardiology. – 2014. - 11(10) – p. 559-560
- 7 Parhofer KG. Update Lipidologie : Evidence-based treatment of dyslipidemia. // Inn Med (Heidelb). -2023. -- 64(7). -p.611-621.
- 8 Hegele RA, Pollex RL. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. // Mol Cell Biochem. -2009. - 326(1-2). -p.35-43.
- 9 Garg A, Garg V, Hegele RA, Lewis GF. Practical definitions of severe versus familial hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia for adult clinical practice. // Lancet Diabetes Endocrinol. 2019. -7(11). -p.880-886.
- 10 Global Health Data Exchange. GBD results tool. Institute for Health Metrics and Evaluation. - 2021.
- 11 World Health Organization. Noncommunicable diseases: risk factors. The Global Health Observatory <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors> (2021).
- 12 Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. //Nat Rev Cardiol. -2021. -18(10). -p.689-700.
- 13 François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano [et al.]. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. // European Heart Journal. – 2019. -41(1) – p.128-129,145
- 14 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. ; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. // Lancet. -2010. -376(9753) -p.1670-1681.
- 15 Wang N, Fulcher J, Abeyasuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. // Lancet Diabetes Endocrinol. -2020. -8. -p.36-49.
- 16 Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. ; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. // Clin Chem Lab Med. – 2020. - 58(4). – p. 496-517.
- 17 Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. ; Endocrine society. Evaluation and treatment of

- hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2012. - 97(9). - p. 2969-2989.
- 18 Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* - 2014. - 2(8). - p. 655-666.
- 19 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). // *JAMA.* -2001. - 285. - p. 2486-2497.
- 20 Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. // *Circulation.* -1992. -85. - p. 2025-2033.
- 21 Meshkini M, Alaei-Shahmiri F, Mamotte C, Earnest J. Ethnic variation in lipid profile and its associations with body composition and diet: differences between Iranians, Indians and Caucasians living in Australia. // *J Immigr Minor Health.* - 2017. -19(1). - p.67-73.
- 22 Tyroler HA, Glueck CJ, Christensen B, Kwiterovich PO, Jr. Plasma high-density lipoprotein cholesterol comparisons in black and white populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. // *Circulation.* - 1980. -62. -IV99-IV107.
- 23 Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. // *Clin Chem.* -2021. -67(1). -p.154-166.
- 24 Grundy SM, Bilheimer D, Chait A, et al. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). // *JAMA.* -1993, -269, - p. 3015-3023.
- 25 Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Spagnoli LG, Violi F. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque: effect of vitamin E supplementation. // *Circulation.* - 2000. -101(11). - p.1249-1254.
- 26 Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. // *J Clin Invest.* - 2000. -105(8). -p. 1095-1108.
- 27 Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. // *J Clin Invest.* -2003. -111(12). - p.1795-1803.
- 28 Lusis AJ. Atherosclerosis. // *Nature.* -2000. - 407(6801). - p. 233-241.
- 29 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. // *Circulation.* - 2002. - 106. -p. 3143-3421.
- 30 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. ; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. // *Lancet.* - 2004. -364(9438). -p.937-952.
- 31 McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. ; INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. // *Lancet.* -2008. -372(9634). -p.224-233.
- 32 Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. // *Lancet.* - 2012. - 380(9841). - p.572-580.
- 33 Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. ; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. // *N Engl J Med.* -2011. -365(24). -2255-2267.
- 34 Jeraj N, Hegele RA, Berberich AJ. Apolipoprotein genetic variants and hereditary amyloidosis. // *Curr Opin Lipidol.* -2021. -32(2). -p. 132-140.
- 35 Gregory G, Schwartz, Anders G, Olsson et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. // *N Engl J Med.* -2012. -367. -p. 2089-2099.
- 36 Gjin Ndrepepa. High-density lipoprotein: a double-edged sword in cardiovascular physiology and pathophysiology. // *The Journal of Laboratory and Precision Medicine.* -2021. -6. -p.21-32.
- 37 Dron JS, Hegele RA. Ischemic event reduction and triglycerides. // *J Am Coll Cardiol.* - 2019. -74(14). - p.1848-1849.
- 38 Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. // *J Am Coll Cardiol.* -2014. -64. -p. 2525-2540.
- 39 Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. ; Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. // *Lancet.* - 2010. -375. -p.1634-1639.
- 40 Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. // *Circulation.* - 2007. -115(4). -p. 450-458.
- 41 Haim M, Benderly M, Brunner D, et al. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. // *Circulation.* -1999. -100(5). -p.475-482.
- 42 Pare G, Anand SS. Mendelian randomisation, triglycerides, and CHD. // *Lancet.* - 2010. -375(9726). - p.1584-1586.
- 43 Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. ; UCLEB consortium. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. // *Eur Heart J.* -2015. -36 (9). - p.539-550.
- 44 Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. // *Lipids Health Dis.* - 2017. -16(1). -p. 233.
- 45 Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R. Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* -2011. -31(8). -p. 1716-1725.
- 46 Mora S, Otvos JD, Rifai N, Rosenson RS, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. // *Circulation.* - 2009. -119(7). -p. 931-939.
- 47 Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. // *Endocr Rev.* -2015. - 36(1). -p. 131-147.
- 48 Wolska A, Yang ZH, Remaley AT. Hypertriglyceridemia: new approaches in management and treatment. // *Curr Opin Lipidol.* - 2020. -31(6). - p.331-339.

- 49 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. // *Circulation*. - 2019. - 139(25). -p. 1082-1143.
- 50 Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. // *Can J Cardiol*. -2021. - 37(8). -p.1129-1150.
- 51 Tsai LY, Tsai SM, Lee SC, Liu SF. Falsely low LDL-cholesterol concentrations and artifactual undetectable HDL-cholesterol measured by direct methods in a patient with monoclonal paraprotein. // *Clin Chim Acta*. - 2005. - 358(1-2). -p.192-195.
- 52 Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M, et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. // *Arterioscler Thromb*. - 1994. -14(1). -p. 8-13.
- 53 Genest JJ, Corbett HM, McNamara JR, Schaefer MM, Salem DN, Schaefer EJ. Effect of hospitalization on high-density lipoprotein cholesterol in patients undergoing elective coronary angiography. // *Am J Cardiol*. -1988. - 61(13). -p. 998-1000.
- 54 Miller M. Lipid levels in the post-acute coronary syndrome setting: destabilizing another myth? // *J Am Coll Cardiol*. - 2008. -51(15). -p.1446-1447.
- 55 Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso [et al.]. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. // *European Heart Journal*. - 2018. -40(2) - p. 168-175
- 56 Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. // *The new england journal of medicine*. - 2016. -375(10) - p 22(1),22(2)
- 57 Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. // *Journal of the American College of Cardiology*. -2022. -79 (2). -p.21-129.
- 58 Melly L, Torregrossa G, Lee T, Jansens JL, Puskas JD. Fifty years of coronary artery bypass grafting. // *Journal of Thoracic Disease*. -2018. -10(3). -p.1960-1967.
- 59 Atallah B, Khaddage R, Sadik ZG [et al.]. Lipid Control Post Coronary Artery Bypass Graft: One Year Follow-Up of a Middle-Eastern Cohort. // *Global Heart*. - 2020. - 15(1).-p.12
- 60 Domanski MJ, Borkowf CB, Campeau L, et al. Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts: the postcoronary artery bypass graft (Post-CABG) trial. Post-CABG Trial Investigators. *Journal of the American College of Cardiology*. - 2000. - 36(6). -p.1877-1883.
- 61 Tang L, Chen H, Hu XQ [et al.]. Intensive Lipid-Lowering Therapy as per the Latest Dyslipidemia Management Guideline in Predicting Favorable Long-Term Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Retrospective Cohort Study. // *Journal of the American Heart Association*. - 2023. - 12(20). - p. e029397
- 62 Goodman SG, Aylward PE, Szarek M [et al.]. Effects of Alirocumab on Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2019. -74(9). - p.1177-1186
- 63 Belur AD, Shah AJ, Virani SS, Vorla M, Kalra DK. Role of Lipid-Lowering Therapy in Peripheral Artery Disease. // *Journal of Clinical Medicine*. -2022. - 11(16). -p.4872.
- 64 Rogula S, Błażejowska E, Gąsecka A, Szarpak Ł, Jaguszewski MJ, Mazurek T, Filipiak KJ. Inclisiran-Silencing the Cholesterol, Speaking up the Prognosis. // *Journal of Clinical Medicine*. -2021. -10(11). -p.2467.
- 65 Dybiec J, Baran W, Dąbek B [et al.]. Advances in Treatment of Dyslipidemia. // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2023. - 24(17) p.13288.
- 66 Laufs U, Banach M, Mancini GBJ [et al.]. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. // *Journal of the American Heart Association*. -2019. -8(7). - p.e011662.

REFERENCES

- 1 Aronov D. M., Bubnova M. G., Drapkina O. M. Patogeneza ateroskleroza cherez prizmu narusheniya funkciy mikrososudov. // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. -2021. -20(7) - s. 133-142
- 2 Amanda J Berberich, Robert A Hegele, A Modern Approach to Dyslipidemia, *Endocrine Reviews*, Volume 43, Issue 4, August 2022, Pages 611–653.
- 3 Jang AY, Lim S, Jo SH, Han SH, Koh KK. New Trends in Dyslipidemia Treatment. *Circ J*. 2021 May 25;85(6):759-768. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1037. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33177309
- 4 Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet*. 2009;10(2):109-121.
- 5 Zajps D.P., Libbi P., Bonou R.O., Mann D.L., Gordon T.F. Bolezni serdca po Braunval'du. V 3 t. T. 2. - 2023 - s.1279-1305
- 6 Landmesser, U. HDL and coronary heart disease — novel insights. // *Nature Reviews Cardiology*. - 2014. - 11(10) - p. 559-560
- 7 Parhofer KG. Update Lipidologie : Evidence-based treatment of dyslipidemia. // *Inn Med (Heidelb)*. -2023. -- 64(7). -p.611-621.
- 8 Hegele RA, Pollex RL. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. // *Mol Cell Biochem*. -2009. - 326(1-2). -p.35-43.
- 9 Garg A, Garg V, Hegele RA, Lewis GF. Practical definitions of severe versus familial hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia for adult clinical practice. // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019. -7(11). -p.880-886.
- 10 Global Health Data Exchange. GBD results tool. Institute for Health Metrics and Evaluation. - 2021.
- 11 World Health Organization. Noncommunicable diseases: risk factors. The Global Health Observatory <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors> (2021).
- 12 Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. // *Nat Rev Cardiol*. -2021. -18(10). -p.689-700.
- 13 François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano [et al.]. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. // *European Heart Journal*. - 2019. -41(1) - p.128-129,145

- 14 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. ; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. // *Lancet*. -2010. -376(9753) -p.1670-1681.
- 15 Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. // *Lancet Diabetes Endocrinol*. -2020. -8. -p.36-49.
- 16 Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. ; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. // *Clin Chem Lab Med*. - 2020. - 58(4). - p. 496-517.
- 17 Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. ; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2012. - 97(9). -p. 2969-2989.
- 18 Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. // *Lancet Diabetes Endocrinol*. - 2014. -2(8). - p. 655-666.
- 19 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). // *JAMA*. -2001. - 285. - p. 2486-2497.
- 20 Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. // *Circulation*. -1992. -85. - p. 2025-2033.
- 21 Meshkini M, Alaei-Shahmiri F, Mamotte C, Earnest J. Ethnic variation in lipid profile and its associations with body composition and diet: differences between Iranians, Indians and Caucasians living in Australia. // *J Immigr Minor Health*. - 2017. -19(1). - p.67-73.
- 22 Tyroler HA, Glueck CJ, Christensen B, Kwiterovich PO, Jr. Plasma high-density lipoprotein cholesterol comparisons in black and white populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. // *Circulation*. - 1980. -62. -IV99-IV107.
- 23 Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. // *Clin Chem*. -2021. -67(1). -p.154-166.
- 24 Grundy SM, Bilheimer D, Chait A, et al. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). // *JAMA*. -1993, -269, - p. 3015-3023.
- 25 Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Spagnoli LG, Violi F. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque: effect of vitamin E supplementation. // *Circulation*. - 2000. -101(11). - p.1249-1254.
- 26 Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. // *J Clin Invest*. - 2000. -105(8). -p. 1095-1108.
- 27 Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. // *J Clin Invest*. -2003. -111(12). - p.1795-1803.
- 28 Lusis AJ. Atherosclerosis. // *Nature*. -2000. - 407(6801). - p. 233-241.
- 29 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. // *Circulation*. - 2002. - 106. -p. 3143-3421.
- 30 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. ; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. // *Lancet*. - 2004. -364(9438). -p.937-952.
- 31 McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. ; INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. // *Lancet*. -2008. -372(9634). -p.224-233.
- 32 Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. // *Lancet*. - 2012. - 380(9841). - p.572-580.
- 33 Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. ; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. // *N Engl J Med*. -2011. -365(24). -2255-2267.
- 34 Jeraj N, Hegele RA, Berberich AJ. Apolipoprotein genetic variants and hereditary amyloidosis. // *Curr Opin Lipidol*. -2021. -32(2). -p. 132-140.
- 35 Gregory G, Schwartz, Anders G, Olsson et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. // *N Engl J Med*. -2012. -367. -p. 2089-2099.
- 36 Gjin Ndrepepa. High-density lipoprotein: a double-edged sword in cardiovascular physiology and pathophysiology. // *The Journal of Laboratory and Precision Medicine*. -2021. -6. -p.21-32.
- 37 Dron JS, Hegele RA. Ischemic event reduction and triglycerides. // *J Am Coll Cardiol*. - 2019. -74(14). - p.1848-1849.
- 38 Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. // *J Am Coll Cardiol*. -2014. -64. -p. 2525-2540.

- 39 Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. ; Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. // *Lancet*. – 2010. -375. –p.1634-1639.
- 40 Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. // *Circulation*. – 2007. -115(4). –p. 450-458.
- 41 Haim M, Benderly M, Brunner D, et al. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. // *Circulation*. -1999. -100(5). –p.475-482.
- 42 Pare G, Anand SS. Mendelian randomisation, triglycerides, and CHD. // *Lancet*. – 2010. -375(9726). – p.1584-1586.
- 43 Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. ; UCLEB consortium. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. // *Eur Heart J*. -2015. -36 (9). – p.539-550.
- 44 Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. // *Lipids Health Dis*. – 2017. -16(1). –p. 233.
- 45 Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R. Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. -2011. -31(8). –p. 1716-1725.
- 46 Mora S, Otvos JD, Rifai N, Rosenson RS, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. // *Circulation*. – 2009. -119(7). –p. 931-939.
- 47 Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. // *Endocr Rev*. -2015. -36(1). –p. 131-147.
- 48 Wolska A, Yang ZH, Remaley AT. Hypertriglyceridemia: new approaches in management and treatment. // *Curr Opin Lipidol*. – 2020. -31(6). – p.331-339.
- 49 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. // *Circulation*. – 2019. -139(25). -p. 1082-1143.
- 50 Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. // *Can J Cardiol*. -2021. -37(8). -p.1129-1150.
- 51 Tsai LY, Tsai SM, Lee SC, Liu SF. Falsely low LDL-cholesterol concentrations and artifactual undetectable HDL-cholesterol measured by direct methods in a patient with monoclonal paraprotein. // *Clin Chim Acta*. – 2005. -358(1-2). –p.192-195.
- 52 Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M, et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. // *Arterioscler Thromb*. – 1994. -14(1). –p. 8-13.
- 53 Genest JJ, Corbett HM, McNamara JR, Schaefer MM, Salem DN, Schaefer EJ. Effect of hospitalization on high-density lipoprotein cholesterol in patients undergoing elective coronary angiography. // *Am J Cardiol*. -1988. -61(13). –p. 998-1000.
- 54 Miller M. Lipid levels in the post-acute coronary syndrome setting: destabilizing another myth? // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. -51(15). –p.1446-1447.
- 55 Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso [et al.]. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. // *European Heart Journal*. – 2018. -40(2) – p. 168-175
- 56 Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. // *The new england journal of medicine*. – 2016. -375(10) – p 22(1),22(2)
- 57 Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. // *Journal of the American College of Cardiology*. -2022. -79 (2). -p.21-129.
- 58 Melly L, Torregrossa G, Lee T, Jansens JL, Puskas JD. Fifty years of coronary artery bypass grafting. // *Journal of Thoracic Disease*. -2018. -10(3). -p.1960-1967.
- 59 Atallah B, Khaddage R, Sadik ZG [et al.]. Lipid Control Post Coronary Artery Bypass Graft: One Year Follow-Up of a Middle-Eastern Cohort. // *Global Heart*. – 2020. -15(1).–p.12
- 60 Domanski MJ, Borkowf CB, Campeau L, et al. Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts: the postcoronary artery bypass graft (Post-CABG) trial. Post-CABG Trial Investigators. *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. -36(6). -p.1877-1883.
- 61 Tang L, Chen H, Hu XQ [et al.]. Intensive Lipid-Lowering Therapy as per the Latest Dyslipidemia Management Guideline in Predicting Favorable Long-Term Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Retrospective Cohort Study. // *Journal of the American Heart Association*. – 2023. -12(20). -p. e029397
- 62 Goodman SG, Aylward PE, Szarek M [et al.]. Effects of Alirocumab on Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. -74(9). –p.1177-1186
- 63 Belur AD, Shah AJ, Virani SS, Vorla M, Kalra DK. Role of Lipid-Lowering Therapy in Peripheral Artery Disease. // *Journal of Clinical Medicine*. -2022. -11(16). -p.4872.
- 64 Rogula S, Błażejowska E, Gąsecka A, Szarpak Ł, Jaguszewski MJ, Mazurek T, Filipiak KJ. Inclisiran-Silencing the Cholesterol, Speaking up the Prognosis. // *Journal of Clinical Medicine*. -2021. -10(11). -p.2467.
- 65 Dybiec J, Baran W, Dąbek B [et al.]. Advances in Treatment of Dyslipidemia. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. -24(17) p.13288.

66 Laufs U, Banach M, Mancini GBJ [et al.]. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. // Journal

of the American Heart Association. -2019. -8(7). - p.e011662.

Вклад авторов: Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Финансирование: Данная работа выполнена в рамках научного проекта (№AP19680319): «Улучшение исходов хирургической реваскуляризации миокарда на основе разработки комплексного инновационного менеджмента пациентов после вмешательств».

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы: авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Қаржыландыру: Бұл жұмыс «Араласудан кейін пациенттердің кешенді иновациялық менеджментін әзірлеу негізінде миокардтың хирургичлық реваскуляризациясының нәтижелерін жақсарту» атты ғылыми жоба (No AP19680319) аясында жүзеге асырылды.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

Conflicts of interest. The authors declare that they have no conflict of interest. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

Funding: This work was carried out within the framework of the scientific project (No. AP19680319): "Improvement of outcomes of surgical myocardial revascularization based on the development of comprehensive innovative patient management".

Информация об авторах

№	ФИО (полностью)	Должность, место работы	Телефон	Эл. почта
1	Ракишева Амина Галымжановна	PhD, Городская больница г. Конаев, Казахстан	87017446557	amina.grakisheva@gmail.com
2	Сенкибаева Дания Талгатовна	врач-кардиолог НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Казахстан		dsenkibaeva2022@mail.ru
3	Ердесов Сауран Бахытбекович	Школа Медицины, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан, а также РГП на ПХВ «Национальный центр общественного здравоохранения» МЗ РК, Астана, Казахстан		sauran.yerdessov@nu.edu.kz ye.sauran@gmail.com
4	Абдильдаев Махкам Шакирович	резидент НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Казахстан		makhkam.abdildayev@gmail.com
5	Нуржанова Мадина Абдыкадыровна	магистр медицинских наук, докторант КМУ «Высшая школа общественного здравоохранения», врач-кардиолог НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Казахстан Автор-корреспондент	87074520296	madina.nurzhanova05@gmail.com