

ДАЙТЕ ИМ БОЛЬШЕ ВРЕМЕНИ

ведь именно Вы можете защитить пациента от риска повторного жизнеугрожающего СС события^{1,2}



Реклама

Краткая информация о препарате РЕПАТА эволюкумаб, раствор для подкожного введения по рецепту, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Регистрационный номер: ЛП-003574. **Фармакологические свойства:** Механизм действия Эволюкумаб селективно связывается с прототиповой конвертазой субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) и препятствует связыванию циркулирующей PCSK9 с рецепторами липопротеинов низкой плотности (Р-ЛПНП) на поверхности гепатоцитов, тем самым предотвращая PCSK9-опосредованную деградацию Р-ЛПНП. Повышение содержания печеночных Р-ЛПНП приводит к соответствующему снижению концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в сыворотке крови. **Показания к применению:** Диагностированные атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания. Репата назначается взрослым с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом (инфаркт миокарда, инсульт или заболевания артерий нижних конечностей) с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений посредством снижения концентрации ХС-ЛПНП, в дополнение к коррекции других факторов риска: в комбинации с максимально переносимой дозой статина, или в комбинации с максимально переносимой дозой статина и другой гиполлипидемической терапией. В монотерапии или в комбинации с другой гиполлипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов или имеющих противопоказания к их применению. Данные об влиянии препарата на концентрацию ХС-ЛПНП, риск сердечно-сосудистых событий, а также информация об исследуемых популяциях представлены в разделе «Фармакодинамика». **Гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия** Репата назначается взрослым с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) или со смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете; в комбинации со статином или в комбинации со статином и другой гиполлипидемической терапией у пациентов, не достигших целевых уровней ХС-ЛПНП при максимальной переносимой дозе статина, или в монотерапии или в комбинации с другой гиполлипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или имеющих противопоказания к их применению. **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (гоСГХС)** Репата назначается взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в комбинации с другой гиполлипидемической терапией. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, перечисленных в разделе «Состав»; детский возраст до 18 лет при первичной гиперхолестеринемии и при смешанной дислипидемии (эффективность и безопасность не установлены); детский возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** Тяжелая почечная недостаточность (см. раздел «Особые указания»); Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью) (см. раздел «Особые указания»); Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). **Способ применения и дозы:** Основную информацию раздела см. в полной версии инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Репата. Перед началом терапии препаратом Репата следует исключить вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, нефротический синдром, гипотиреоз). **Режим дозирования:** Первичная гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия у взрослых Рекомендуемая доза препарата Репата составляет 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг 1 раз в месяц. Обе дозы являются клинически эквивалентными. **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия у взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше** Начальная рекомендуемая доза составляет 420 мг 1 раз в месяц. Через 12 недель терапии при отсутствии клинически значимого ответа частота дозирования может быть увеличена до 420 мг 1 раз в 2 недели. Пациентам, которым проводят аферез, терапию можно начинать с дозы 420 мг 1 раз в 2 недели в соответствии с графиком афереза. **Диагностированное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание у взрослых** Рекомендуемая доза препарата Репата составляет либо 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг 1 раз в месяц. Обе дозы являются клинически эквивалентными. Информацию по применению у особых групп пациентов и по способу введения препарата см. в полной версии инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Репата. **Побочное действие:** Наиболее частыми нежелательными реакциями в ходе регистрационных клинических исследований при применении препарата в рекомендуемых дозах являлись насморк (7,4%), инфекция верхних дыхательных путей (4,6%), боль в спине (4,4%), артралгия (3,9%), грипп (3,2%), и реакции в месте инъекции (2,2%). Профиль безопасности в популяции пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией соответствовал продемонстрированному в популяции пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией. Основную информацию раздела «Побочное действие» см. в полной версии инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Репата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Специальные исследования по оценке лекарственного взаимодействия препарата Репата не проводились. В клинических исследованиях препарата Репата была проведена оценка фармакокинетического взаимодействия статинов с эволюкумабом. У пациентов, принимавших препарат одновременно со статинами, наблюдалось приблизительно 20% увеличение клиренса эволюкумаба. Такое повышение клиренса частично опосредовано повышением концентрации PCSK9 под действием статинов, что не оказывает отрицательного влияния на фармакодинамический эффект эволюкумаба в отношении липидов. Коррекция дозы статинов при применении в комбинации с препаратом Репата не требуется. Исследования по оценке фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия препарата Репата и других гиполлипидемических препаратов, помимо статинов и эзетимиба, не проводились. **Фармацевтическая несовместимость** Поскольку исследований совместности не проводилось, лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами. **Организация, принимающая претензии от потребителей:** ООО «Амджен», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 8, строение 1; этаж 7. Телефон: +7 495 745 04 78. Факс: +7 499 995 19 65.



Репата снижает сердечно-сосудистый риск благодаря устойчивому снижению ХС-ЛПНП уже на 1-й неделе применения у Ваших пациентов очень высокого риска, а именно пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда и принимающих максимально-переносимые дозы статинов±эзетимиб¹⁻⁵



¹55-75% снижение ХС-ЛПНП уже на 1й неделе применения.² 1. Sabatine MS, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. Circulation. 2018;138:756-66. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Репата (ЛП-003574) 3. Robinson J.G et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia. The LAPLACE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2014;311(18):1870-83. 4. Giugliano RP, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet. 2017;390:1962-71. 5. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(11):111-88.

RU-REP-1020-00049

АТЕРОСКЛЕРОЗ И ДИСЛИПИДЕМИИ

Journal of ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDEMIAS



Журнал Национального общества по изучению атеросклероза
Official Journal of the Russian National Atherosclerosis Society

ISSN 2219-8202



В номере

Обзоры

Сопряжение механизмов действия гиполлипидемической и антитромботической терапии. Обзор

Назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (арГПП-1) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза в клинической практике

Роль молекул клеточной адгезии и антипролиферативного покрытия в развитии рестеноза коронарного стента

Оригинальные статьи

Оценка кардиометаболического риска, ассоциированного с избыточным весом, на основе использования калькулятора Aterostop

Опыт организации медицинской помощи детям с нарушениями липидного обмена на примере работы Центра липидологии Детской республиканской клинической больницы в Республике Татарстан

www.noatero.ru

2021 № 1

ОДИССЕЯ СПАСЕНИЯ ЖИЗНЕЙ*,#



Пралуэнт – единственный ингибитор PCSK9, ассоциированный со снижением общей смертности у пациентов, перенёсших ОКС#

*Более интенсивное снижение уровня ХС-ЛПНП ассоциировано со снижением общей смертности у пациентов с исходным уровнем ХС-ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л¹

#В исследовании ODYSSEY OUTCOMES терапия алирокумабом была ассоциирована со снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,73-0,98; p=0,0261 [не скорректировано для множественных сравнений]).²

ОКС - острый коронарный синдром; ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9).

1. Navarese E.P. et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis // *Jama*. - 2018. - Т. 319. - №15. - С. 1566-1579

2. Steg P. G. et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial // *Circulation*. - 2019. - Т. 140. - № 2. - С. 103-112.

Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. 1). Препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам для лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего-ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнеВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛПа) и повышения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1): в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально переносимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению; для уменьшения частоты проведения ЛПНП-афереза у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии. 2). Препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий посредством снижения ХС-ЛПНП как дополнение к коррекции других факторов риска: в комбинации с максимально переносимыми дозами статинов в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам, липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению; для уменьшения частоты проведения ЛПНП-афереза у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Начальная доза препарата Пралуэнт составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (> 60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС-ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. При необходимости дополнительного снижения концентрации ХС-ЛПНП у пациентов, которым препарат Пралуэнт назначался в дозе 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели, доза может быть скорректирована до максимальной дозы 150 мг 1 раз каждые 2 недели. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротовой полости, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: С10АХ14. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.20.02.0312.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru



АТЕРОСКЛЕРОЗ и ДИСЛИПИДЕМИИ (АиД)

www.noatero.ru

Печатный орган Национального общества по изучению атеросклероза

Выпускается с 2010 года

Подписной индекс 90913

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

№ 1 (42) 2021

Главный редактор

В. В. Кухарчук (Москва)

Заместители главного редактора

Ю. П. Никитин (Новосибирск)

Г. Г. Арабидзе (Москва)

Научные редакторы

А. А. Лякишев (Москва)

Е. В. Меркулов (Москва)

А. Б. Сумароков (Москва)

Ответственный секретарь

Н. Б. Горнякова (Москва)

Редакционная коллегия

А. А. Аншелес (Москва)

О. И. Афанасьева (Москва)

С. А. Бойцов (Москва)

М. Г. Бубнова (Москва)

И. Е. Чазова (Москва)

М. В. Ежов (Москва)

Ю. А. Карпов (Москва)

Г. А. Коновалов (Москва)

В. О. Константинов

(Санкт-Петербург)

П. П. Малышев (Москва)

А. И. Мартынов (Москва)

С. Н. Покровский (Москва)

Д. И. Садыкова (Казань)

А. Н. Самко (Москва)

И. В. Сергиенко (Москва)

В. В. Скибицкий (Краснодар)

А. А. Ширяев (Москва)

Редакционный совет

А. А. Абдуллаев (Махачкала)

Ф. Бартер (Австралия)

М. Вrabлик (Чехия)

А. С. Галявич (Казань)

В. С. Гуревич (Санкт-Петербург)

И. В. Дворяшина (Архангельск)

А. А. Демидов (Астрахань)

О. М. Драпкина (Москва)

С. Я. Ерегин (Ярославль)

Н. Э. Закирова (Уфа)

Р. С. Карпов (Томск)

Н. А. Козиолова (Пермь)

П. Лансберг (Нидерланды)

И. В. Логачева (Ижевск)

Ю. М. Лопатин (Волгоград)

О. Ш. Ойроткинова (Москва)

В. Э. Олейников (Пенза)

Ю. М. Поздняков (Московская обл.)

А. И. Попугаев (Вологда)

Р. И. Сайфутдинов (Оренбург)

М. С. Сафарова (Москва)

А. Е. Семенова (Москва)

В. В. Симерзин (Самара)

В. Н. Смирнов (Москва)

О. Г. Смоленская (Екатеринбург)

Т. В. Тюрина (Санкт-Петербург)

К. Ховинг (Нидерланды)

Л. А. Хаишева (Ростов-на-Дону)

С. В. Шалаев (Тюмень)

С. В. Шлык (Ростов-на-Дону)

С. С. Якушин (Рязань)

Редакция:

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, отдел атеросклероза
121552, Россия, Москва,
ул. 3-я Черепковская, 15а
Тел.: +7 (495) 414-72-86
e-mail: JAD_cardio@mail.ru,
igorcardio@mail.ru
Факс: +7 (495) 414-60-68

Издательство:

ООО «ПатиСС»
Тел.: +7 (499) 372-51-82
e-mail: info@patiss.ru

Электронная версия журнала доступна на сайте НОА (www.noatero.ru) и на сайте Научной электронной библиотеки (www.elibrary.ru)

Правила для авторов: www.noatero.ru

Полная или частичная публикация материалов, размещенных в журнале или на сайте, допускается только с письменного разрешения редакции

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-39935 от 20.05.2010

Периодичность – 4 раза в год. Тираж – 3000 экземпляров

Все права защищены. © 2010 «ПатиСС»

**N° 1 (42) 2021****Editor-in-Chief****V. V. Kukharchuk** (Moscow)**Deputy Editors****Y. P. Nikitin** (Novosibirsk)**G. G. Arabidze** (Moscow)**Senior Editors****A. A. Lyakishev** (Moscow)**E. V. Merkulov** (Moscow)**A. B. Sumarokov** (Moscow)**Executive Secretary****N. B. Gornyakova** (Moscow)**Associate Editors****A. A. Ansheles** (Moscow)**O. I. Afanasyeva** (Moscow)**S. A. Boytsov** (Moscow)**M. G. Bubnova** (Moscow)**I. E. Chazova** (Moscow)**M. V. Ezhov** (Moscow)**Y. A. Karpov** (Moscow)**G. A. Konovalov** (Moscow)**V. O. Konstantinov**

(Saint Petersburg)

P. P. Malyshev (Moscow)**A. I. Martynov** (Moscow)**S. N. Pokrovskii** (Moscow)**D. I. Sadykova** (Kazan)**A. N. Samko** (Moscow)**I. V. Sergienko** (Moscow)**V. V. Skibitskii** (Krasnodar)**A. A. Shiryayev** (Moscow)**Editorial Board****A. A. Abdullaev** (Makhachkala)**P. Barter** (Australia)**A. A. Demidov** (Astrakhan)**O. M. Drapkina** (Moscow)**I. V. Dvoriashina** (Arkhangelsk)**S. Ya. Eregin** (Yaroslavl)**A. S. Galyavich** (Kazan)**V. S. Gurevich** (Saint Petersburg)**K. Hovingh** (Netherlands)**R. S. Karpov** (Tomsk)**L. A. Khaisheva** (Rostov-on-Don)**N. A. Koziolova** (Perm)**P. J. Lansberg** (Netherlands)**I. V. Logacheva** (Izhevsk)**Y. M. Lopatin** (Volgograd)**O. Sh. Oinotkinova** (Moscow)**V. E. Oleynikov** (Penza)**A. I. Popugaev** (Vologda)**Y. M. Pozdnyakov** (Moscow region)**M. S. Safarova** (Moscow)**R. I. Sayfutdinov** (Orenburg)**A. E. Semenova** (Moscow)**S. V. Shalaev** (Tyumen)**S. V. Shlyk** (Rostov-on-Don)**V. V. Simerzin** (Samara)**V. N. Smirnov** (Moscow)**O. G. Smolenskaya** (Ekaterinburg)**T. V. Tyurina** (Saint Petersburg)**M. Vrablik** (Czech Republic)**S. S. Yakushin** (Ryazan)**N. E. Zakirova** (Ufa)**Editorial office:**

Russian Cardiology Research Complex,
Atherosclerosis Department
15a, 3-rd Cherepkovskaya St,
121552, Moscow, Russia
Tel: +7 (495) 414-72-86
e-mail: JAD_cardio@mail.ru,
igorcardio@mail.ru
Fax: +7 (495) 414-60-68

Publishing house:

LLC "PatiSS"
Tel: +7 (499) 372-51-82
e-mail: info@patiss.ru

Electronic version is available on the website of RNAS (www.noatero.ru) and within the Russian Science Citation Index (www.elibrary.ru)

Instructions for Authors: www.noatero.ru

Permission should be obtained from the publisher to re-use materials of the Journal. Publication of the materials placed in the journal or website is allowed only with the written permission of the editors

Although all advertising materials is expected to conform to ethical and medical standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the mentioned products or claims made of it by its manufacturer

Mass media registration certificate ПИ № ФС 77-39935 dated 20.05.2010

The periodicity is 4 issues per year. The circulation is 3 000 copies

All rights reserved. © 2010 "PatiSS"

Содержание

Обзоры

Сопряжение механизмов действия гиполипидемической и антитромботической терапии. Обзор А. Б. Сумароков, Л. И. Бурячковская	5
Назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (арГПП-1) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза в клинической практике И. В. Сергиенко, С. А. Бойцов, П. К. Резинкина, А. В. Концевая	21
Роль молекул клеточной адгезии и антипролиферативного покрытия в развитии рестеноза коронарного стента В. В. Тишко, М. И. Шперлинг, А. С. Федоров, Д. И. Проскунов, Д. В. Аболмасов, К. М. Луцък, Е. Е. Кружалин, А. Н. Сербин, В. В. Тыренко, Е. В. Крюков	30

Оригинальные статьи

Оценка кардиометаболического риска, ассоциированного с избыточным весом, на основе использования калькулятора Aterostop И. В. Сергиенко, П. П. Мальшев, М. Ю. Зубарева, А. А. Аншелес, П. К. Резинкина, Н. С. Курочкина	42
Опыт организации медицинской помощи детям с нарушениями липидного обмена на примере работы Центра липидологии Детской республиканской клинической больницы в Республике Татарстан Д. И. Садыкова, А. И. Зиятдинов, С. А. Сенек, Н. Э. Гусева, Л. Ф. Галимова, Е. С. Сладникова, З. Ф. Ким	52
Правила для авторов	60

Contents

Reviews

Junion junction in mechanisms action drugs in hypolipidemic and antithrombotic therapies. Review A. B. Sumarokov, L. I. Buryachkovskaya	5
Application of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis in clinical practice I. V. Sergienko, S. A. Boytsov, P. K. Rezinkina, A. V. Kontsevaya	21
The role of cell adhesion molecules and antiproliferative coating in the coronary stent restenosis V. V. Tishko, M. I. Sperling, A. S. Fedorov, D. I. Proskunov, D. V. Abolmasov, K. M. Lutsyk, E. E. Kruzhalin, A. N. Serbin, V. V. Tyrenko, E. V. Kryukov	30

Original articles

Assessment of cardiometabolic risk associated with overweight, based on the use of the Aterostop calculator I. V. Sergienko, P. P. Malyshev, M. Yu. Zubareva, A. A. Ansheles, P. K. Rezinkina, N. S. Kurochkina	42
The experience of organizing medical care for children with lipid metabolism disorders on the example of the work of the Lipidology Center of the Children's Republican Clinical Hospital in the Republic of Tatarstan D. I. Sadykova, A. I. Ziatdinov, S. A. Senek, N. E. Guseva, L. F. Galimova, E. S. Slastnikova, Z. F. Kim	52
Instructions for authors	60

Сопряжение механизмов действия гиполипидемической и антитромботической терапии. Обзор

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0001

© А. Б. Сумароков, Л. И. Бурячковская

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

Для цитирования: Сумароков Александр Борисович, Бурячковская Людмила Ивановна. Сопряжение механизмов действия гиполипидемической и антитромботической терапии. Обзор. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;1(42):5–20.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0001

Абстракт

Представлены публикации оригинальных исследований общих путей регуляции липидного обмена и гемостаза, а также обзорные работы по этой проблеме. Сложности взаимоотношений обмена липидов и состояния гемостаза обусловлены их многоуровневой природой. Взаимодействие происходит на уровне межклеточных контактов, при транспорте участников обмена в плазме, при трансмембранном транспорте, при внутриклеточных процессах, при активном участии иммунной системы. Оценка роли каждого из компонентов этих превращений затруднена из-за многочисленности клеточного состава участников этих процессов, разнообразия их роли, причем результаты итогового воздействия определяются интегративным вкладом участников процесса. Экспериментальные исследования, показавшие тормозящие влияния на атеросклеротические изменения сосудистой стенки, благодаря современным визуализирующим методам позволили постепенно переносить изучение динамики сосудистого поражения на коронарные артерии человека *in vivo*.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия и гемостаз, антитромботическая терапия, гиполипидемическая терапия.

Junion junction in mechanisms action drugs in hypolipidemic and antithrombotic therapies. Review

A. B. Sumarokov, L. I. Buryachkovskaya

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

Resume

Studies of junion junction in mechanisms action hypolipidemic (HLT) and antithrombotic (ATT) therapy and some reviews on this topic are discussed. Difficulties in distinguishing coexistent of HLT and ATT effects are in their multilevel nature: intercellular interaction with receptors, transmembrane transport, intracellular coaction, role of immune mechnisms and so on. Experimental studies revealed retardation of artherosclerosis in coronary arteries. Modern methods of visualization technic givies us the possibility to study dynamics of atherosclerotic disease of men in vivo.

Key words: Atherosclerosis. Dislipidemia & Haemostasis. Antithrombotic therapy. Hypolipidemic therapy.

Гиполипидемическая терапия (ГЛТ) и антитромботическая терапия (АТТ) – два основных способа медикаментозного лечения заболеваний, вызванных атеросклерозом сердечно-сосудистой системы. Использование этих двух групп лекарственных средств (ЛС) при лечении больных способствует снижению показателей летальности при остром инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, улучшению исходов заболевания после реваскуляризации. В настоящее время эти два вида медикаментозной терапии воспринимаются изолированно, без взаимосвязи между собой. Фармакологические классификации вполне обоснованно рассматривают эти два класса ЛС по отдельности из-за явных различий в механизмах действия. Насколько в действительности оба способа медикаментозного воздействия на атеротромбоз далеки друг от друга, существует ли общее в механизме действия ЛС для ГЛТ и АТТ? Если такие эффекты существуют, то насколько велико их значение для лечения больного, реально ли их использовать? Это непростые вопросы, на которые пока не существует очевидных ответов.

Общие точки в механизмах действия антитромботических и гиполипидемических средств – существуют ли они?

Наиболее демонстративным примером сопряжения эффектов АТТ и ГЛТ служит действие гепарина, который не только является ингибитором тромбина, но и обладает гиполипидемическим эффектом. Под действием гепарина происходит освобождение липопротеинлипазы (ЛПЛ), которая вызывает в плазме уменьшение размеров богатых триглицеридами хиломикрон из-за удаления из них свободных жирных кислот и последующей трансформации хиломикрон в ремнантные частицы. ЛПЛ вызывает также снижение уровня липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) [1]. Действие гепарина можно наблюдать иногда уже в пробирке с хилезной сывороткой, что дало гепарину одно из его давних названий – «просветляющий фактор» [2]. Однако для длительной гиполипидемической терапии этот кратковременный «просветляющий» эффект неприменим, так как снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – определяющего фактора в развитии атеросклероза – не происходит, а необходимое для ГЛТ длительное использование гепарина может вызвать побочные эффекты. Возможно, свой вклад в изменение светопропускания плазмы в пробирке под действием гепарина вносит и осаждение под его действием нитей фибрина. После снижения уровня триглицеридов с помощью диеты или ГЛТ хилезность сыворотки исчезает. Обсуждения заслуживают некоторые возможные точки сопряжения эффектов на уровне клеток и рецепторов, которые позволяют предполагать взаимосвязи, общее и различное в механизмах действия ГЛТ и АТТ.

Атерома – площадка реализации действия лекарственной терапии

Ключевую роль в формировании атеромы играет патологическое взаимодействие между липопротеидами плазмы и клетками интимы, а также моноцитами, трансформирующимися в макрофаги. Насыщение последних липидами приводит к образованию пенных клеток – одной из составляющих атеросклеротической бляшки. Темп нарастания объема атеросклеротической бляшки зависит от влияния большого количества различных факторов: активности клеточных элементов в локусе протекающего процесса образования будущей атеромы, которые находятся как в эндотелии, так и в субэндотелии; насыщенности плазмы липидами и протромботическими факторами, состояния клеток, находящихся в крови и склонных к фиксации в данном участке сосуда, влияния гемодинамических факторов, включающих сочетание повышенного системного давления внутри сосуда и скорости кровотока, сформировавшейся архитектуры бляшки – ее возраста, насыщенности липидными массами и их состава, включений кальция; наличия эрозированной поверхности на «недавно возникшей бляшке» или имеющейся эрозии у существующей определенное время атеромы фиброзной покрывки, ее толщины и наличия предпосылок к ее разрыву; состава клеточных элементов внутри атеромы; присутствия других факторов, поддерживающих атерогенез; функционирования механизмов трансмембранного транспорта липопротеидов в клетки эндотелия и их захват макрофагами [3]. Индивидуальное для каждого человека сочетание всех этих факторов определяет темп дальнейшего развития атеромы и в зависимости от динамики компенсации нарастающего процесса ишемии – время появления клинических симптомов болезни.

Липидная компонента выступает не только как атерогенный фактор, повышающий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, но и влияет на факторы коагуляции и тромбоциты. Липопротеиды могут усиливать независимую от тканевого фактора активацию фактора VII в плазме крови. Особенно сильно этот эффект проявляется при повышении в крови уровня ЛПОНП, которые содействуют также сборке протромбокиназного комплекса, что приводит к генерации тромбина [4]. Тромбин может регулировать миграцию и пролиферацию моноцитов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток в сосуде и в дальнейшем влиять на роллинг, адгезию и транслокацию лейкоцитов. Активированные тромбоциты экспрессируют Р-селектин и освобождают из своих гранул большое количество хемокинов – растворимых медиаторов с мощным прокоагулянтным и провоспалительным эффектом [IL-1 β , CD40L, β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4 (PF4), хемокин RANTES (β -киноцидин) и другие], способствующим дальнейшей активации тромбоцитов, иммунных

клеток, процессов хемотаксиса и пролиферации, что ведет к активации эндотелиоцитов и привлечению и транслокации моноцитов в ткань атеромы на ранних этапах ее организации. Хемокины, продуцируемые тромбоцитами – фактор 4 тромбоцитов (CXCL4/фактор 4, содержащийся в α -гранулах тромбоцитов) и рецептор для ряда хемокинов CCL5/RANTES, известный как регулятор Т-клеток, обладают хемоаттрактантным эффектом в отношении моноцитов и способствуют фиксации моноцитов на поверхности воспаленного эндотелия [5–8].

Активированные тромбоциты при нарушении целостности эндотелия выступают инициаторами формирования тромба, а фибрин закрепляет процесс. Вместе они формируют образовавшийся тромб, который нередко приобретает слоистое строение. Этот процесс получил название «атеротромбоз». В некоторых случаях окклюзия может носить динамический характер и не переходить в стадию полной закупорки сосуда [9]. Динамика тромбообразования представляется как непрерывное балансирование протромботических и тромболитических процессов, которые иногда могут протекать на фоне вазоспазма [10]. Связь между воспалением и тромбозом поддерживается также активацией иммунной системы [8]. Обе базовые составляющие атеросклероза – дислипидемия, клеточные и плазменные факторы атеротромбоза – несут ответственность за рост атеромы.

Точки влияния липидов на систему гемостаза

При нарушении равновесия в физиологически сбалансированных процессах обмена липидов возникшие нарушения могут приобретать патологическую значимость, реализуемую посредством различных механизмов.

1. Окислительный стресс, характеризующийся повышением концентрации в плазме ЛПНП, способствует образованию окисленных липопротеидов, вызывающих через активацию CD36 и LOX-1 рецепторов воспаление, ведущее к тромбообразованию [11, 12].

2. Избыток липопротеидов способен модулировать изменение фенотипа тромбоцитов, сопровождающееся активацией рецепторов и запуском межклеточных взаимодействий. Активированные тромбоциты сами способны генерировать окисленные ЛПНП, что поддерживает дальнейший процесс их активации. Кроме того, активированные тромбоциты могут генерировать провоспалительные хемокины, которые стимулируют насыщение мембран клетки мембранными липидами (глицеролипиды, глицерофосфолипиды, сфинголипиды, жирные кислоты). В результате постоянного взаимодействия с циркулирующими в плазме окисленными липопротеидами нарушается система регуляции, осуществляемой в плазме липазами и системой антиоксидантной защиты.

Это может привести к накоплению токсичных метаболитов липидов, которые не отражаются при обычном исследовании липидов крови, но способны откладываться в атероме и тромбах [10]. Одновременно в организме работают saniрующие механизмы: здоровый эндотелий сосудов продуцирует вещества, которые при поступлении в кровоток тормозят процесс активации тромбоцитов. Существует целая группа молекул, являющихся негативными модуляторами активации тромбоцитов. Это хемокины из суперсемейства CEACAM (carcinoembryonic antigen-related adhesion molecules, входящее в семейство межклеточных молекул адгезии), ретиноидные рецепторы, PRAR-рецепторы (peroxisome proliferator-activated receptors), группа молекул, влияющих на пути активации тромбоцитов; основными в этой группе являются NO и простаглицлин I2 (PGI2) [13].

3. Образующиеся при дислипидемии пероксид-модифицированные фосфолипиды, активирующие тромбоциты и действующие через Toll-подобные рецепторы, способствуют этим процессам [14]. Липопротеиды влияют на функции тромбоцитов после присоединения к специфическим рецепторам CD36, SR-B1 (scavenger receptor class B, type 1) и LOX-1 (трансмембранный гликопротеид, связывающий окисленные ЛПНП). Нативные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) вызывают синтез или транслокацию фосфолипидов мембраны тромбоцитов, в результате чего нарушается их фосфолипидная композиция, что способствует высвобождению кофакторов коагуляции [15]. В эксперименте показано, что влияние насыщенной липидами плазмы может привести к снижению порога активации тромбоцитов посредством сквенджер-рецепторов [16].

4. Окисленные фосфолипиды транспортируются липопротеидом (a) [Лп(a)], который также принимает участие в активации тромбоцитов. Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) ингибируют тромбоциты через SR-B1 и apoER2 (из семейства рецепторов липопротеидов низкой плотности) рецепторы, удаляя холестерин из мембран тромбоцитов, что способствует снижению активности клеток. Они замедляют связывание тромбоцитов с фибриногеном и подавляют агрегацию в ответ на действие тромбина, способствуют генерации NO, воздействуя на apoER-рецептор, стимулируют фибринолиз. ЛПВП демонстрируют свои антитромботические свойства как в артериальном, так и в венозном русле [17].

Антитромботическое действие нативных ЛПВП осуществляется через ослабление индуцирующих влияний на процесс активации тромбоцитов со стороны тканевого фактора, кофакторной активности факторов коагуляции, протеина C, воздействий на снижение генерации тромбина. Тромбин – ключевой фактор в регуляции воспалительных процессов, действуя через активируемые протеазами рецепторы (protease

activated receptors, PAR), является мощным активатором тромбоцитов, выступает важнейшим фактором воспаления при атеросклерозе. Повышенный уровень ХС-ЛПВП ассоциируется со сниженным уровнем PAI-1, способствует генерации плазмينا и повышает активность фибринолиза [18]. При ИБС отмечается ассоциация факторов свертывания (fII, fVII, fXII, антитромбин III) и факторов/маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), молекулы адгезии sVCAM, асимметричный диметиларгинин (ADMA), PAI-1, гомоцистеин) с наличием нестабильных бляшек в коронарных артериях [3, 18].

5. Тканевой фактор (тканевой тромбопластин, CD142) – мощнейший прокоагулянтный фактор – в большом количестве содержится в пенистых клетках и в атеросклеротической бляшке, куда он попадает при гиперлипидемии вместе с активированными моноцитами, микровезикулами, также содержащими тканевой фактор (ТФ) [19]. Кроме того, ТФ может экспрессироваться гладкомышечными клетками. В норме моноциты не экспрессируют ТФ, но при гиперлипидемии окисленные ЛПНП посредством комплекса Toll-подобных рецепторов TLR4/TLR6 вызывают продукцию моноцитами ТФ; этот процесс тормозится симвастатином [20, 21].

6. Рецептор CD40 и растворимый лиганд sCD40L – важные участники атеросклеротического процесса, к тому же вызывают воспалительный и протромботический ответы: они экспрессируются на мембранах лимфоцитов, макрофагов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток, а также на поверхности активированных тромбоцитов [22, 23].

7. Модифицированные ЛПНП активируют тромбоциты посредством CD36/NOX2-опосредованного ингибирования сигнального пути sGMP/protein kinase G, способствуя тромбообразованию [24].

8. Циркулирующая в крови сериновая протеаза PCSK9, участвующая в регуляции экспрессии рецепторов ЛПНП и метаболизме аров липопротеидов, может существенно влиять на обмен холестерина. Повышение уровня PCSK9 ведет к усиленному разрушению рецепторов к ЛПНП и к увеличению концентрации в плазме липопротеидов, включая ЛПНП [25]. Высокий уровень PCSK9 в плазме коррелирует со значениями 11-дегидро-тромбоксана B2 и активностью тромбоцитов [26–28]. Подавление активации тромбоцитов под влиянием ингибиторов PCSK9 может уменьшить генерацию окисленных ЛПНП. Действительно, больные гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получавшие лечение алирокумабом или эволокумабом, продемонстрировали вместе со снижением уровня ЛПНП также понижение активности тромбоцитов [29].

9. Липиды, входящие в состав клеточных мембран лейкоцитов и тромбоцитов, определяют их функционирование [14, 31, 32]. В составе клеточных мембран липиды участвуют наряду с белковыми молекулами

в мобилизации субстратов и их трансмембранном транспорте. Особые микродомены плазматической мембраны тромбоцитов (липидные рафты), обогащенные гликофинголипидами и холестерином, в норме отвечают за координацию клеточных процессов, влияют на текучесть мембраны, служат организующими центрами для сборки сигнальных молекул. Именно в этих участках мембраны располагаются активируемые АДФ рецепторы P2Y12, экспрессия которых зависит от уровня содержания липидов в рафтах. Антиагрегант тикагрелор может снижать содержание холестерина и сфингомиелина в этих участках и вследствие этого влиять на перераспределение их присутствия в липидных зонах [32].

10. Образование микровезикул – свободно перемещающихся в плазме клеточных фрагментов, отделившихся от клетки вследствие высокого напряжения сдвига, сниженной температуры, гипоксии, оксидативного стресса, эндотоксинемии и присоединения агонистов к мембранным рецепторам, – способствует тромбообразованию из-за высокого содержания в микровезикулах факторов с прокоагулянтной активностью [33]. PCSK9 может увеличивать продукцию микровезикул, обратное влияние оказывают ингибиторы PCSK9, препятствующие этому процессу. Высказываются предположения о снижении под влиянием ингибитора PCSK9, реактивности тромбоцитов [34].

11. Липидные медиаторы, вырабатываемые тучными клетками (серотонин и др.), оказывают иммуномодулирующее действие, определяют связи между состоянием липидов крови и иммунитетом [35, 36]. Иммуномодулирующие реакции проходят с участием молекул, имеющих тромбоцитарное происхождение [8, 37].

12. Кристаллы холестерина/фосфата кальция, которые появляются внутри клеток в условиях насыщенности плазмы липидами, способствуют усилению влияния инфламмосом и поддержанию провоспалительных изменений в моноцитах и гладкомышечных клетках [38].

13. Частицы ЛПВП обладают антитромботическими свойствами, которые способствуют снижению тромботического риска вследствие предотвращения перегрузки тромбоцитов липидами, ослаблению склонности тромбоцитов к агрегации и ослаблению избыточности эффектов коагуляционного каскада, накоплению эндотелиального NO и увеличению синтеза простаглицина, снижению генерации тромбина [17, 39, 40]. Больные тромбозом глубоких вен и венозной тромбоэмболией характеризуются низким уровнем ЛПВП [41, 42]. ЛПВП участвуют в процессе коагуляции: выполняя свои транспортные функции, они притягивают на свою поверхность и переносят тромбин, другие кофакторы коагуляции.

14. Показано, что уровень аполипопротеина С-III коррелирует с комплексом afVII-AT, что подтверждает связи между гиперлипидемией и повышенным риском тромбообразования [43].

Частицы ЛПВП в комплексе с антитромбином III принимают участие в торможении активности fX (фактор Стюарта-Прауэра) [44]. Аполипопротеин Н (ароН) входит в состав ЛПВП с развернутым спектром антикоагулянтной активности: от торможения коагуляции и агрегации тромбоцитов до торможения факторов внутреннего пути свертывания. ЛПВП совместно с апоА1 могут разрушать анионные фосфолипиды (фосфатидилсерин). ЛПВП также вовлечены в процесс регуляции активности fvW. Антитромботическое действие ЛПВП проявляется и при формировании тромба, модулируя эффект плазмина при фибринолизе [45]. ЛПВП тесно связаны с большой группой сериновых протеаз и их ингибиторов, что определяет их роль в развитии атеросклероза, коагуляции. Регуляция коагуляции происходит по пути протеина С, fvW. Взаимодействие ЛПВП и ингибиторов протеаз регулирует систему комплемента, провоспалительные влияния на активность инфламасом. Под влиянием симвастатина параллельно снижению уровня ЛПНП наблюдается снижение циркулирующих интерлейкинов IL-6, IL-13, интерферона (INF-gamma), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), E-селектина, CD-40L, растворимого P-селектина, 8-OH-2'-дегидрогуанозина; в то же время увеличиваются концентрация интерлейкина IL-10 и растворимого рецептора конечных продуктов гликирования sRAGE (soluble receptor of Advanced Glycation End Product) [45].

В целостном организме функционирование тромбоцитов подвергается действию значительно го числа метаболических факторов риска [45].

Сегодня меняется и сама концепция транспорта ЛПНП через поврежденный эндотелий, которая ранее рассматривалась как результат их пассивной фильтрации внутрь клетки из насыщенной липопротеинами плазмы через скомпрометированный эндотелий [47]. Накапливаются данные о том, что процесс трансмембранного транспорта ЛПНП опосредован работой рецепторов – скавенджер-рецептора B1 (SR-B1) [48–50], рецепторподобной киназы 1 активина (ALK1) [47] и LDL-рецепторов [49]. Насыщение моноцитов окисленными ЛПНП способствует их экстравазации, открывающей прямой путь к превращению макрофагов в пенистые клетки и зарождению атеромы. В миграции насыщенных липидами моноцитов, трансформирующихся впоследствии в макрофаги и пенистые клетки, активное участие принимают тромбоциты, поддерживающие процесс посредством генерации хемокинов [50].

Атерогенное действие триглицеридов, возможно, осуществляется через ассоциативные связи между ароА-V и ароС-III, выявленными Schaар с соавт. и нашедшими подтверждение в результатах исследований de Faria [51,52]. В отличие от более крупных частиц мелкие формы ЛПОНП и липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) атерогенны, в результате за счет высокой их концентрации у лиц с гипертриглицеридемией повышен риск

ИБС. Медиаторами в тесно взаимосвязанных процессах воспаления и иммунитета, воспаления и ангиогенеза, гемостаза и воспаления выступают тромбоциты [13,53–55]. Эффективность воздействия на атеросклероз противовоспалительной терапии, хотя и не очень выраженная, на примере канакинумаба доказывается результатами исследования CANTOS [55]. Такой терапевтический подход вызывает интерес при лечении атеросклероза у больных ревматоидным артритом [56]. Среди недостатков существующих препаратов с противовоспалительным механизмом действия отмечаются нейтропения, супрессия костного мозга, понижение иммунитета, что затрудняет их длительное применение, необходимое при лечении сосудистых заболеваний.

Взаимодействие активированных тромбоцитов, избытка липопротеидов, других участвующих в атерогенезе факторов, которое происходит на эндотелиальной поверхности сосуда, поверхности атеромы и внутри нее, представляет собой сложный процесс, пока полностью не расшифрованный. Повышенная прокоагулянтная активность особенно характерна для ранних стадий формирования атеромы [57].

Существует ли антиагрегантный эффект у статинов?

Сведения о влиянии статинов на агрегационные свойства тромбоцитов и формирование артериального тромба обсуждается в литературе, поскольку для этого имеются данные лабораторных исследований. Сведения носят противоречивый характер. Влияние статинов на агрегацию тромбоцитов отрицалось в ранних работах [58, 59]. По мнению Violi [60] антитромбоцитарный эффект статинов имеется, но он быстро перекрывается контррегулирующими влияниями. В недавнем метаанализе указывается, что благоприятное влияние статинов на исходы болезни не затрагивает процессы активации и агрегации тромбоцитов [61]. О влиянии других гиполипидемических средств на гемостаз известно меньше. Ранее считалось, что фибраты способны влиять на уровень PAI-1, однако более поздний анализ не позволяет утверждать, что они обладают антитромботическим эффектом [62].

Статины и венозный тромбоз

Венозное русло не подвержено атеросклеротическому поражению, характерному для артерий. Однако целесообразность применения статинов при лечении венозных тромбозов обсуждается в литературе на протяжении более чем 20 лет, и мнения исследователей по этому вопросу расходятся.

В литературе существует мнение, что статины (с наибольшим успехом – розувастатин) могут оказывать превентивное влияние на тромбоз благодаря своим плейотропным эффектам:

противовоспалительному, антиоксидантному, возможно, блокированию деградации антитромботических белков [61]. Антикоагулянтные свойства статинов связываются чаще всего с подавлением активности тканевого фактора [20, 63] и регуляцией уровня тромбомодулина [60].

На гиперлипидемию как возможную этиологическую причину тромбоза глубоких вен (ТГВ), венозной тромбоземболии (ВТЭ) впервые было обращено внимание группой японских врачей во главе с Tomio Kawasaki еще в 1997 году [64]. Авторы наблюдали 109 больных с впервые возникшим тромбозом глубоких вен. Контроль составили 109 здоровых лиц. Больные с ТГВ имели достоверно более высокие значения концентрации общего холестерина и триглицеридов. Было высказано мнение, что в основе этого явления лежат нарушения транспорта свободной формы ингибитора пути тканевого фактора (TFPI). Синтезируемый в эндотелиальных клетках TFPI переносится частицами ЛПВП. Повышение уровня ЛПВП при гиперлипидемии приводит к появлению большего числа мест связывания для TFPI и в результате этого – к снижению его содержания в клетках сосудистой стенки.

Регуляция гемостаза/коагуляции прямо или косвенно задействована в обмене липидов, поэтому рассматривать влияние статинов на тромбообразование сквозь призму процессов воспаления представляется логичным. Почти все факторы коагуляции с различной степенью аффинности взаимодействуют с липидами, модулирующими атеротромбоз. Экспрессия тканевого фактора, важнейшего индуктора процесса коагуляции, стимулируется под влиянием липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Тканевой фактор, высвобождающийся из обнаженного эндотелия, является мощным активатором каскада реакции коагуляции, инициирующего генерацию тромбина. Он также поддерживается выработкой молекул адгезии изнутри сосудистой стенки и клетками тканей, окружающих сосуд – перикартами, адвентициальными фибробластами. Повышение уровня фибриногена коррелирует с повышенным уровнем ЛПНП, Лп(а) и триглицеридов. Переход растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин на последнем этапе каскада коагуляции стабилизирует тромб [65].

На ассоциативную связь между гиполипидемической терапией статинами и венозной тромбоземболией было обращено внимание ещё в начале 2000-х в исследовании HERS [66], однако доказательная база первых работ была признана слабой. Внимание к этому вопросу возросло после того, как эта ассоциация была установлена в исследовании JUPITER, в котором изучалась роль повышения С-реактивного белка при прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний в популяции. На протяжении 1,9 года наблюдалось 17,8 тысяч практически здоровых человек с исходно повышенным уровнем С-реактивного белка, получавших в основной группе 20 мг розувастатина или плацебо

в контроле [67]. Исследователи обнаружили, что в основной группе получавших статины ВТЭ в последующем была диагностирована у 34 человек, а в группе плацебо – у 60 ($p=0,007$). Частота ВТЭ составила 0,18/100 человеко-лет наблюдения в группе лиц, получавших лечение розувастатином, против 0,32/100 человеко-лет наблюдения в группе плацебо. Эта находка в результатах крупного исследования способствовала дальнейшему поиску ее подтверждения и выяснению возможных механизмов развития. В исследовании START (the STAtins Reduce Thrombophilia) наблюдали группу из 126 больных с ТГВ вен голени или тромбоземболией ветвей легочной артерии (ТЭЛА), получавших в течение месяца 20 мг розувастатина в сутки, и 119 больных, получавших также базовое лечение, но без статинов [68]. Оценивали значения теста генерации тромбина с помощью прибора Calibrated Automated Thrombogram (Франция). Генерация тромбина согласно показателю «Эндогенный тромботический потенциал ЕТР» повышалась на 97 единиц в контрольной группе и снижалась на 25 единиц в группе активного лечения (-10% по отношению к контролю). Авторы отметили, что не все показатели теста генерации тромбина имели однонаправленный сдвиг на фоне статина. Целевые значения уровня липидов при проведении лечения розувастатином в статье не приведены, что не позволяет говорить о достаточности дозы розувастатина у всех больных. На основании данных теста генерации тромбина в работе отмечается положительное действие терапии статинами в отношении риска рецидива тромбоземболии. Положительное действие розувастатина в профилактике венозных тромбозов подтверждает сопряженность эффектов гиполипидемических и антитромботических препаратов. Эту позицию авторы освещают и в своем недавнем обзоре [69]. Риски венозной тромбоземболии и атеросклероз имеют общие корни, которые заключаются в провоспалительных изменениях в эндотелии, гиперкоагуляции и венозном стазе [70]. Однако противоречивость сведений о связи венозного тромбоза с характеристиками липидного обмена требует дальнейших уточнений. В исследовании MEGA (случай-контроль) среди больных 18–70 лет с эпизодом впервые возникшей венозной тромбоземболии отмечена связь пониженного уровня аполипопротеинов В и А-1 с риском венозного тромбоза; но при этом не обнаружено ассоциации между ВТЭ и уровнем общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов [71].

Влияние гиполипидемического лечения статинами нашло подтверждение в нескольких последовавших исследованиях, имевших преимущественно ретроспективный характер, проведенных на больших группах наблюдения [71–74]. Обследование когорты, отобранной в популяции граждан Дании по материалам регистрационных служб (выписанные препараты, датский национальный регистр больных и национальная

гражданская система регистрации Дании), включало 601 тысячу лиц, начавших терапию статинами, и группу контроля, состоящую из 1803 тысяч лиц, не принимавших эти гиполипидемические средства [72]. Условием включения в исследование было отсутствие указаний на венозную тромбоземболию, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт. Случаи возникновения венозной тромбоземболии оценивались по данным анализа заболеваемости и смертности от тромбоземболии спустя 11,2 года наблюдения. Лица, принимавшие статины, показали некоторое снижение риска непредвиденной ВТЭ по сравнению с контролем; профилактический эффект приема статинов с целью профилактики ВТЭ был признан слабым: значение относительного риска венозной тромбоземболии равно 0,94 (95% ДИ: 0,92–0,97). При этом эффект статинов в отношении предотвращения инфаркта и инсульта оказался более выраженным. Относительный риск составлял 1,39 и 1,17 соответственно. В регистровом исследовании COMMAND VTE Registry [73] частота рецидива ВТЭ при трехлетнем наблюдении была значительно ниже среди принимавших терапию статинами: 3,8% против 8,8% у не принимавших статины ($p < 0,001$). В работе San Norberto и соавт. наблюдали группу из 234 больных, обратившихся в клинику в связи с тромбозом глубоких вен, которые были рандомизированы на 2 группы – группа лечения розувастатином ($n=116$) и группа контроля без статинов ($n=118$) [74]. В группе больных, получавших розувастатин, через 3 месяца лечения была отмечена более низкая частота посттромбофлебитического синдрома: 38,3% против 48,5% в контроле, $p=0,019$). В эпидемиологическом исследовании Ashrani [75] были собраны сведения о больных ТГВ, у которых были исключены возможные дополнительные факторы, вызвавшие заболевание (травмы и переломы, иммобилизация, парезы, онкопатология, варикоз, диабет, сердечная недостаточность, применение антикоагулянтов и т.д.). Сравнивали исходы у лиц, получавших (или нет) лечение статинами. Контролем служили лица, подобранные из когорты наблюдавшихся в 1988–2000 годах в рамках Rochester Epidemiology Project. Авторы исходили из того, что в тот период еще не было широкого применения статинов в практике. В основной группе были выявлены 74 (5,5% от общего числа наблюдений) больных ТГВ, получавших статины (разные препараты), которых сравнили со 111 (7,2% от общего числа) лицами контрольной группы, а также с 32 больными ТГВ, получавшими ГЛТ без статинов (никотиновая кислота, гемфиброзил, холестирамин). ГЛТ способствовала снижению риска тромбоземболии ($OR=0,73$; 95% ДИ: 0,55–0,96, $p=0,03$). Эффект статинов был выражен ярче, однако и в отсутствие статинов ГЛТ вызывала некоторое статистически незначимое снижение риска. При многофакторном анализе было показано, что при проведении ГЛТ сохранялась тенденция к снижению вероятности венозной

тромбоземболии при пограничной статистической значимости ($p=0,08$).

Результаты этих работ были встречены неоднозначно: от осторожной положительной оценки до категорического отрицания [76–82]. Разочаровывающими в отношении применения статинов при ВТЭ оказались результаты метаанализа Rahimi и соавт. [83], которые противоречили обнадеживающим выводам предыдущего анализа из обзора Ray и Rosendaal [77]. Объем собранных данных о больных в этом метаанализе превышал статистическую базу исследования JUPITER в 14 раз. Однако метаанализ, располагавший столь внушительной статистической мощностью, не смог показать достоверного преимущества статинов при лечении тромбоза глубоких вен и при венозной тромбоземболии по сравнению с контрольной группой: $OR=0,98$; 95% ДИ: 0,80–1,20; $p=0,87$, хотя и не было исключено некоторое положительное влияние на течение болезни. В настоящее время данные литературы в основном сходятся во мнении, что под влиянием терапии статинами происходит некоторое снижение вероятности развития ВТЭ или ее рецидива, а также посттромбофлебитического синдрома. Основные возражения сводятся к относительной слабости снижения коагуляции, уступающего действию основных антикоагулянтов при опасном остром заболевании. В российских рекомендациях по лечению заболеваний вен (2018) среди методов консервативного лечения и профилактики осложнений заболеваний вен в числе фармакотерапевтических подходов данный вопрос также не затронут. Очевидно, что статины не могут рассматриваться в качестве препаратов первого ряда при лечении острых венозных тромбозов, где первые позиции занимают антикоагулянты разных групп. Однако известно, что осложнения острых венозных тромбозов характеризуются упорным течением, нередко с развитием посттромбофлебитического синдрома. Возможно, статины, прежде всего розувастатин, могут выступить в качестве эффективных препаратов второго ряда, косвенно улучшая показатели коагуляции и уменьшая воспаление, в том числе при комбинировании с антикоагулянтами, а также при вторичной профилактике ВТЭ [74,84]. Отсутствие риска кровотечений при терапии статинами является несомненным их достоинством. Однако при такой терапии необходимо избегать лекарственных взаимодействий симвастатин–варфарин, увеличивающих риск кровотечения [85]. Требуется дальнейший сбор информации для окончательной оценки целесообразности использования гиполипидемических препаратов при лечении и профилактике рецидивов ВТЭ [81,85].

Липопротеид Лп(а), его влияние на развитие атеросклероза и регуляцию гемостаза

Патологическая роль повышения в плазме уровня Лп(а) при всем спектре сердечно-сосудистых заболеваний твердо установлена и общепризнана [87–89]. Часть этих атерогенных влияний определяется взаимодействиями липидов с системами свертывания крови, клеточного гемостаза и фибринолиза. Согласно существующей гипотезе влияние Лп(а) на состояние свертывающей системы происходит за счет того, что он имеет стереохимическую гомологию (общие сходные черты строения молекулы) с плазминогеном. Это позволяет предположить возможность межмолекулярных взаимодействий с последующим их проявлением на биохимическом либо физиологическом уровне. Гомологичность молекул Лп(а) и плазминогена, возможно, создает условия для ингибирования связывания плазминогена на поверхности моноцитов и эндотелиальных клеток, что является одной из предпосылок формирования атеромы [90]. Тромбогенные свойства Лп(а) могут объясняться ингибированием фибринолиза, индуцированием экспрессии в клетках эндотелия ингибитора-активатора плазминогена I типа (PAI-1), увеличением активности ингибитора тканевого фактора. Лп(а) способен интерферировать с плазминогеном, модулируя процессы тромбообразования. Активации плазминогена под действием PAI-1 в отсутствие незначительного по площади участка поверхности сосуда, покрытого фибрином, не возникает. Однако на участках с большей площадью дефекта с обнаженным коллагеном интенсивность процесса нарастает. PAI-1 блокирует распад фибрина, предохраняет от генерации препятствующего тромбозу плазмина из плазминогена. При активации фибринолиза PAI-1 регулирует активность плазминогена, модулирует миграцию клеток, экспрессию факторов роста и цитокинов. В итоге PAI-1 выступает как прокоагулянтный, провоспалительный, профибротический фактор. Повышенный уровень PAI-1 вызывает ингибирование фибринолиза и ассоциируется с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, что позволяет использовать его как маркер оценки прогноза в клинических исследованиях [91]. Таким образом, Лп(а) выступает как антифибринолитический фактор, несущий протромботические и проатеросклеротические влияния [92]. В условиях повышенной концентрации Лп(а) отмечается пониженная проницаемость и сниженная устойчивость фибринового сгустка к лизису. Тромбогенное действие Лп(а), вероятно, сопряжено с его способностью препятствовать действию ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), дестабилизирующего внешний путь каскада коагуляции, связывая fXa и комплекс TF/fVIIa [93]. У больных ИБС в присутствии повышенной концентрации Лп(а) отмечена корреляция с ним

ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) [94]. Повышенная концентрация Лп(а) влияет на структуру сгустка крови, изменяя его проницаемость и плотность, что затрудняет процесс фибринолиза. Возможно, действие Лп(а) на свертывание вызывается его влиянием на возрастание прокоагулянтных свойств эндотелия. Высокая концентрация Лп(а) в плазме определяется генетически детерминированным фактором, что затрудняет коррекцию гиперлипипропротеидемии(а). Повышенный уровень Лп(а) плохо поддается терапевтической коррекции. В настоящее время коррекция значительно повышенных значений концентрации Лп(а) возможна с помощью Лп(а)-афереза. Обнадешивают первые результаты применения антисенсолигонуклеотидов (мипомерсен) [95] или ингибиторов siDNA.

Второй важной предпосылкой, поддерживающей факт влияния Лп(а) на свертывающую систему являются эпидемиологические данные, свидетельствующие о повышении риска сосудистых осложнений ишемической природы при высоком уровне Лп(а) и относительном увеличении риска кровотечений при его низком уровне. Проведенное в Дании регистровое исследование установило корреляцию высоких значений уровня Лп(а) и вероятности ишемического инсульта и, наоборот, его низкого значения и вероятности геморрагии [96].

Ингибиторы протеазы PCSK9 и процессы свертывания крови

Основное действие ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) безусловно заключается в липидснижающем эффекте в отношении ЛПНП. Однако в литературе приводятся данные, полученные преимущественно в эксперименте, о существующих влияниях PCSK9 на процессы первичного гемостаза и коагуляции [97]. На поверхностной мембране гепатоцита PCSK9 блокирует рецепторы ЛПНП и направляет комплекс ЛПНП–аполипопротеин В100 внутрь клетки, где лизосомальные ферменты разрушают ЛПНП и рецептор ЛПНП, таким образом снижая их количество на внешней поверхности мембраны гепатоцита, что в итоге приводит к снижению уровня атерогенной дислипидемии. Протеаза PCSK9 способна блокировать действие рецептора ЛПНП, препятствует его циркуляции между поверхностной мембраной и внутрь клетки, снижая экспрессию рецептора на гепатоците. Установлено, что PCSK9 способствуют активации тромбоцитов (исследование PCSK9-REACT) [26,27]. Учитывая важную роль PCSK9 в метаболизме липидов, становится понятен интерес к новой группе ЛС для ГЛТ – ингибиторам протеазы PCSK9, которые помимо своего основного липидснижающего действия опосредованно, через «плейотропные эффекты» оказывают влияние на первичный гемостаз и коагуляцию. Повышенная концентрация PCSK9 в плазме позитивно коррелирует с количеством тромбоцитов и тромбоцитом

у больных стабильной ИБС [98]. Возможно, этот белок включен в механизмы активации тромбоцитов при ОКС [99].

Обнаружена корреляция между концентрацией PCSK9 и уровнем тканевого фактора гликопротеида, запускающего процесс образования тромбина [100]. Концентрация циркулирующей PCSK9 у больных ИБС позитивно коррелирует с уровнем фибриногена, что также подчеркивает связь гиперлипидемии с воспалением и системой свертывания [101].

С учетом важной роли PCSK9 в метаболизме липидов становится понятен интерес к новой группе ЛС для ГЛТ – ингибиторам протеазы PCSK9, которые окончательно подтвердили важность снижения уровня липидов в лечении заболеваний сосудов. Помимо своего основного липидснижающего действия за счет снижения числа работающих рецепторов ЛПНП эти средства опосредованно, через свои «плейотропные эффекты» оказывают влияние на первичный гемостаз и коагуляцию [102].

В настоящее время эта группа, помимо моноклональных антител против PCSK9, включает целый ряд новых гиполипидемических препаратов с другими механизмами действия (инклизиран, мипомерсен, малые интерферирующие РНК, бемпедоевая кислота и др.). Химерический антисенс-ингибитор воланесорсен в исследовании второй фазы, изучавшийся в надежде получить инструмент снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, обеспечил снижение аполипопротеина С-III более чем на 80%, но вызывал тромбоцитопению, что осложнило дальнейшее продвижение препарата.

Антитромботические средства и возможные предпосылки их влияния на атеросклероз сосудистой стенки

В последнее время предпринимаются попытки доказательных исследований возможных механизмов влияния АТТ на течение собственно атеросклеротического процесса, не затрагивающего аспект атеротромбоза. Наиболее пристальное внимание привлекают плейотропные эффекты дезагрегантов – ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов рецепторов P2Y₁₂. Основным противовоспалительным эффектом ацетилсалициловой кислоты (АСК) является влияние на синтез тромбоксана А₂. Блокируя тромбоксановые рецепторы тромбоцитов, АСК снижает формирование тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов, способствующих миграции насыщенных окисленными ЛПНП моноцитов сквозь эндотелий в субэндотелиальное пространство, где они трансформируются в пенные клетки и создают ранние предпосылки образования атеромы [50]. Антиатеросклеротические эффекты обнаружены на протяжении ряда лет в экспериментальных работах у препаратов – ингибиторов пуриновых рецепторов [103–108], хотя отмечались и решительные возражения против

такой точки зрения [109]. Локализация пуриновых рецепторов не ограничивается тромбоцитами: они присутствуют не только в тромбоцитах, но и в дендритных клетках, лейкоцитах, в гладких мышцах сосудистой стенки, в других тканях [110]. В эксперименте на knockout-мышьях показано тормозящее влияние клопидогрела на развитие атеросклероза в стенке сосуда [103]. В то же время West и соавт. [109] не удалось показать действие клопидогрела на измененную сосудистую стенку. Отсутствие эффекта клопидогрела на клетку сосудистой стенки авторы объяснили различиями действия пуриновых рецепторов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и в тромбоците. Наличие антитромботического эффекта препарата при этом подтверждалось авторами снижением экспрессии Р-селектина. Важным фактором для развития атеросклероза является агрегационная активность тромбоцитов. Под влиянием клопидогрела у больных снижается образование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов [105, 111]. Показано, что клопидогрел вызывает снижение количества лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов в крови больных ИБС почти в 4 раза, числа больших ретикулярных тромбоцитов – в 2,5 раза, что ведет к уменьшению среднего объема тромбоцита, нормализации показателей спонтанной агрегации [111]. Противовоспалительный эффект ингибиторов P2Y₁₂ поддерживается реакцией иммунных клеток, что показано на примере клопидогрела [112–114]. Тикагрелор ослабляет проявления сосудистой дисфункции, способствуя замедлению атерогенеза [115]. Тикагрелор и клопидогрел (первый более выражено) уменьшают инфильтрацию интимы стенки сосуда моноцитами, снижают уровень провоспалительных хемокинов CCL4 и CXCL10, фактора некроза опухоли альфа, повышая при этом уровень параоксоназы-1 (PON-1) [116, 117], способствуя стабилизации атеромы. При атерогенезе активация пуриновых рецепторов P2Y₁₂ приводит к усилению миграции гладкомышечных клеток. Ингибиторы пуриновых рецепторов способны снижать содержание гладкомышечных клеток в бляшке, препятствуя атерогенезу. Этот антиатеросклеротический эффект проявляется при длительном ингибировании рецепторов путем активации F-актина и предотвращения изменений цитоскелета [118]. Таким образом, экспериментальные исследования создали внушительную базу предпосылок, доказывающих позитивное влияние антиагрегантов на стабилизацию и замедление атеросклероза в стенке сосуда. Положительное влияние на состояние сосудистой стенки при атеросклерозе отмечено и у новых оральных антикоагулянтов в экспериментальных работах [119–121]. Антиатеросклеротическое действие прямых ингибиторов тромбина (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) заключается в улучшении показателей сосудистой дисфункции. Эти работы позволили перейти к изучению результатов воздействия у человека [122–124]. Получены первые данные о влиянии новых оральных антикоагулянтов

на динамику коронарного атеросклероза у человека. При сравнении результатов эффекта лечения 66 больных неклапанной фибрилляцией предсердий варфарином в сравнении с апиксабаном в течение 12 месяцев на состояние коронарных сосудов по данным КТ было установлено, что через год в группе, получавшей варфарин, число атером, кальцификация и объем бляшек были достоверно выше, чем у больных в группе, получавшей апиксабан [122]. Современные методы позволяют

оценивать состояние стенки коронарных сосудов и динамику патологического процесса [123–125]. Изучение взаимоотношений между гиполипидемической и антитромботической терапией с применением новейших методов визуализации коронарных сосудов получит новый импульс своего развития в понимании дальнейших путей совершенствования качества фармакотерапии коронарной болезни человека.

Таблица 1. Влияние некоторых факторов дислипидемии на гемостаз

Липидный фактор	Основные факторы влияния на гемостаз
ЛПНП	Поддержка протромботических влияний : <ul style="list-style-type: none"> – участвуют в транспорте факторов свертывания – способствуют выработке ТФ, активирующего тромбоциты – вырабатывают провоспалительных факторов, участвующих в гемостазе – насыщают моноциты, вызывая их экстравазацию и проникновение в стенку сосуда и затем – в атерому – изменяют работу клеточных мембран – липидные медиаторы тучных клеток модулируют иммунитет – коррелируют с уровнем Лп(а), ингибирующим фибринолиз, интерферирующим с плазминогеном
ЛПВП	Поддержка антитромботических влияний: <ul style="list-style-type: none"> – обеспечивают работу физиологического транспорта факторов свертывания крови – ослабляют избыточную агрегацию тромбоцитов – модулируют каскад коагуляции – способствуют фибринолизу; и, наоборот, окисленные ЛПВП снижают фибринолиз, стабилизируют тромб – способствуют синтезу NO и PGI₂ – осуществляют обратную связь с fvW – кофактором гемостаза – предотвращают апоптоз клеток эндотелия сосуда
ТГ	Протромботические влияния: <ul style="list-style-type: none"> – повышают активность FVII – увеличивают активность PAI-1, нарушая фибринолиз – поддерживают сборку протромбокиназного комплекса совместно с ЛПНП и ЛПОНП, FV, FX, FII
Лп(а)	Антифибринолитическое действие: <ul style="list-style-type: none"> – способствует уплотнению тромба
PCSK9	Блокирует действие рецепторов ЛПНП, снижая их экспрессию на мембране гепатоцита Способствует активации тромбоцитов Коррелирует с уровнем фибриногена при ИБС Коррелирует с уровнем тканевого фактора
Липиды в составе мембран	Выступают кофакторами в функционировании трансмембранного транспорта различных субстратов
Внутриклеточные кристаллы холестерина	Стимулируют инфламмосомы и воспаление

Примечания: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТФ – тканевой фактор; Лп(а) – липопротеид (а); ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2. Влияние гиполипидемических препаратов на функцию гемостаза

Лекарственное средство	Мишень / механизм
Статины	Умеренное антитромботическое действие: – ингибируют активность ТФ по нескольким путям: снижая уровень ЛПНП; через Rho/Rho-киназный путь; повышая фибринолиз; действуя через Kruppel-подобный фактор 2 – ингибируют PAI-1
Фибраты	Влияние на гемостаз не установлено
Никотиновая кислота	Возможное влияние на фибринолиз (?)
Эзетимиб	Нет ранее предполагаемого влияния через PAI-1 Не влияет на ТФ
Ингибиторы PCSK9	Снижают уровень FVIII, косвенное «противовоспалительное» действие
Новейшие: мипомерсен воланосерсен	Возможность развития тромбоцитопении

Примечание: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТФ – тканевой фактор.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res.* 1996;37:693-707.
- Hahn P. Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin. *Science.* 1943;98:19-20.
- Olie RH, van der Meijden PEJ, Ten Cate H. The coagulation system in atherothrombosis: Implications for new therapeutic strategies. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(2):188-98. DOI:10.1002/rth2.12080
- Kalz J, Ten Cate H, Spronk H. Thrombin generation and atherosclerosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;37:45-55. DOI:10.1007/s11239-013-1026-5.
- Kim H, Conway EM. Platelets and complement cross-talk in early atherogenesis. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:131-136. doi.org/10.3389/fcvm.2019.00131.
- Bakogiannis C, Sachse M, Stamatielopoulou K, Stellos K. Platelet - derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine.* 2019;122:154157. Doi.org/10.1016/j.cyto.2017/09.013.
- Drechsler M, Duchene J, Soehnlein O. Chemokines Control Mobilization, Recruitment, and Fate of Monocytes in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;(35):1050-1055. Doi:10.1161/ATVBAHA/114/304649.
- Серебряная НБ, Шанин СН, Фомичева ЕЕ, Якусени ПП. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Ч. 2. Медицинская иммунология. 2019;21(1):9-20. doi:10.15789/1563-0625-2019-1-9-20. Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE, Yakutseni PP. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of immune reactions. *Medical Immunology (Russia).* 2019;21(1):9-20. (In Russ.)
- Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J.* 2013;34(10):719-728. Doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411.
- Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation.* 1994;90:5-11.
- Ragino YuI, Striukova EV, Murashev IS, Polonskaya YaV, Volkov AM, Kurguzov AV, Chernjavskii AM, Kashtanova EV. Association of some hemostasis and endothelial dysfunction factors with probability of presence of vulnerable atherosclerotic plaques in patients with coronary atherosclerosis. *BMC Res Notes.* 2019;12:336-341. doi.org/10.1186/s13104-019-4360-7.
- Ding Z, Rothineni NVK, Goel A, Luscher TF, Mehta JL. Cytokines, and LOX-1, PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory. *Cardiovascular Res.* 2020;116(5):908-915. doi:10.1093/cvr/cvz313.
- Chatterjee M. Platelet lipidome: Dismantling the "Trojan horse" in the bloodstream. *J Thromb Haemost.* 2020;18:543-557. DOI:10.1111/jth.14721.
- Li Y-J, Zhu HZ, Zhang D, Li H-C, Ma P, Huang L-Y. Novel endogenous negative modulators of platelet function as potential anti-thrombotic targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:3146-3158.

15. D'Atri LP, Schattner M. Platelet toll-like receptors in thromboinflammation. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017;22:1867-1883. doi: 10.2741/4576.
16. Lauder SN, Allen-Redpath K, Slatter DA, Aldrovandi M, O'Connor A, Farewell D, Percy CL, Molhoek JE, Rannikko S, Tyrrell VJ, Ferla S, Milne GL, Poole AW, Thomas CP, Obaji S, Taylor PR, Jones SA, de Groot PG, Urbanus RT, Horkko S, Uderhardt S, Ackermann J, Jenkins PV, Brancale A, Kronke G, Collins PW, O'Donnell VB. Network of enzymatically oxidized membrane lipids support calcium-dependent coagulation factor binding to main haemostasis. *Sci Signal*. 2017;10(507):eaan2787. doi: 10.1126/scisignal.aan2787.
17. Obermayer G, Afonyushkin T, Binder CJ. Oxidized low-density lipoprotein in inflammation-driven thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2018;16:418-428. Doi.org/10.1111/jth.13925.
18. Stoep M, Korporaal S, Eck M. High-density lipoprotein as a modulator of platelet and coagulation responses. *Cardiovasc Res*. 2014;103(3):362-371. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu137>.
19. Tatsumi K, Mackman N. Tissue Factor and Atherothrombosis. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(6):543-549. doi: 10.5551/jat.30940.
20. Ferro D, Basili S, Alessandri C, Mantovani B, Cordova C, Violi F. Simvastatin reduces monocyte tissue-factor expression type IIa hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1997;350:1222.
21. Owens AP, III, Passam FH, Antoniak S, Marshall SM, McDaniel AL, Rudel L, Williams JC, Hubbard BK, Dutton J-A, Wang J. Monocyte tissue factor-dependent activation of coagulation in hypercholesterolemic mice and monkeys is inhibited by simvastatin. *J Clin Invest*. 2012;122:558-568.
22. Schoenbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58:4-43. doi.org/10.1007/PL00000776
23. André P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, Phillips DR. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106(8):896-899. doi: 10.1161/01.cir.0000028962.04520.01.
24. Magwenzi S, Woodward S, Wraith K, Aburima A, Raslan Z, Jones H, McNeil C, Wheatcroft S, Yuldasbeva N, Febbriao M, Kearney M, Nasseim KM. Oxidized LDL activates blood platelets through CD36/NOX2-mediated inhibition of the cGMP/protein kinase G cascade. *Blood*. 2015;125(7):2693-2703. DOI:10.1182/blood-2014-05-574491.
25. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin 9) inhibitors: past, present, and the future. *Europ Heart J*. 2015;36(36):2415-2424. doi.org/10.1093/eurheartj/ehv174.
26. Pastori D, Nocella C, Farcomeni AA, Bartimoccia S, Santulli M, Vasaturo F, Carnevale R, Menichelli D, Violi F, Pasquale Pignatelli P. ATHERO-AF Study Group Collaborators, Relationship of PCSK9 and urinary thromboxane excretion to cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *JACC*. 2017;70:1455-1462.
27. Camera M, Rossetti L, Barbieri S, Zanotti I, Canciani B, Trabattoni D, Ruscica M, Tremoli E, Ferri N. PCSK9 as a Positive Modulator of Platelet Activation. *JACC*. 2018;71(8):952-954. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.069>.
28. Navarese EP, Kolodziejczak M, Winter M, Alimohammadi A, Lang IM, Lip ABG Lip Yb, Siller-Matula J. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: the PCSK9-REACT study. *Int J Cardiol*. 2017;227:644-644. doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.084.
29. Barale C, Bonomo K, Frascaroli C, Morotti A, Guerrasio A, Cavalot F, Russo I. Platelet function and activation markers in primary hypercholesterolemia treated with anti-PCSK9 monoclonal antibody: A 12-month follow-up. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(2):282-291. doi: 10.1016/j.numecd.2019.09.012.
30. Peng B, Geue S, Coman C, Munzer P, Kopczynsky D, Has C, Hoffmann N, Manke M-C, Lang F, Sickmann A, Gawaz M, Borst O, Abrends R. Identification of key lipids critical for platelet activation by comprehensive analysis of the platelet lipidome. *Blood*. 2018;132(5):e1-e12. Doi.10.1182/blood-2017-12-822890:2017-12-822890
31. Muller MP, Jiang T, Sun C, Liban M, Pant S, Mabinthichaichan P, Trifan A, Tajkhorshid E. Characterization of Lipid - Protein Interactions and Lipid - Mediated Modulations of Membrane Protein Function through Molecular Simulation. *Chem Rev*. 2019;119(9):6086-6161. doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00608.
32. Rabani V, Montange D, Meneveau N, Davani S. Impact of ticagrelor on P2Y1 and P2Y12 Localization and on cholesterol levels in platelet plasma membrane. 2018;29:709-715. *Platelets*. 2018; 29(7):709-715. doi: 10.1080/09537104.2017.1356453.
33. Rosińska J, Lukasik M, Kozubski W. The impact of vascular disease treatment on platelet-derived microvesicles. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31:627-644. doi.org/10.1007/s10557-017-6757-7.
34. Gurbel PA, Navarese EP, Tantry US. Exploration of PCSK9 as a Cardiovascular Risk Factor. Is there a link to the Platelet? *JACC*. 2017;70(12):1463-1466. [Dx.doi org/10.1016/j.jacc.2017.07.779](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.779)
35. Kulinski JM, Mucoz-Cano R, Olivera A. Sphingosine-1-phosphate and other lipid mediators generated by mast cells as critical players in allergy and mast cell function. *Eur J Pharmacol*. 2016;778:56-67. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.02.058.
36. Hagemann PM, Nsiab-Dosu S, Hundt JE, Hartmann K, Orinska Z. Modulation of Mast Cell Reactivity by Lipids: The Neglected Side of Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1174. doi 10.3389/fimmu.2019.01174.
37. Rayes J, Bourne JH, Brill A, Watson SP. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thromboinflammation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4:23-35. <https://doi.org/10.1002/rth2.12266>.
38. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, Abela GS, Franchi L, Nucez G, Schnurr M, Espevik T, Lien E, Fitzgerald KA, Rock KL, Moore KJ, Wright SD, Hornung V, Latz E. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464(7293):1357-1361.

39. Badimon L, Vilabur G. HDL particles--more complex than we thought. *Thromb Haemost.* 2014;112(5):857. doi: 10.1160/TH14-10-0831.
40. Ben-Aicha S, Badimon L, Vilabur G. Advances in HDL: Much More than Lipid Transporters. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):732-750.
41. Deguchi H, Pechenjuk NM, Ellias D, Averell PM, Griffin JH. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation.* 2007;115:1609-1614. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521344
42. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008;117(1):93-102. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204.
43. Martinelly N, Baroni M, Castagna A, Lungbi B, Stefanoni F, Tosi F, Croce J, Udali S, Woodbous B, Girelli D, Bernardi F, Olivieri O. Apolipoprotein C-III Strongly Correlates with Activated Factor VII-Antithrombin Complex: An Additional Link between Plasma Lipids and Coagulation. *Haemost.* 2019;119(2):192-202. Doi:10.1055/s-0038-1676817.
44. Gordon SM, Remaley AT. High density lipoproteins are modulators of protease activity: Implications in inflammation, complement activation, and atherothrombosis. *Atherosclerosis.* 2017;259(4):104-113. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016. 11.015.
45. Barale C, Frascaroli C, Senkeev R, Cavalot F, Russo I. Simvastatin Effects on Inflammation and Platelet Activation Markers in Hypercholesterolemia. *Biomed Res Int.* 2018; Article ID 6508709.
46. Barale C, Russo I, Influence of Cardiometabolic Risk Factors on Platelet Function. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):623. doi: 10.3390/ijms21020623. Doi:10.3390/ijms.
47. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ, Demer LL, Hegele RA, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Watts GF, Bruckert E, Fazio S, Ference BA, Grabam I, Horton JD, Landmesser U, Laufs U, Masana L, Pasterkamp G, Raal FJ, Ray KK, Schunkert H, Taskinen M-T, van de Sluis B, Wiklund O, Tokgozoglu L, Catapano AL, Ginsberg HN. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular 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.
48. Kraebling JR, Chidlow JH, Rajagopal C, Sugiyama MG, Fowler JW, Lee MY, Zhang X, Ram rrez CM, Park EJ, Tao B, Chen K, Kuruvilla L, Larrivee B, Folta-Stogniew E, Ola R, Rotllan N, Zhou W, Nagle MW, Herz J, Williams KJ, Eichmann A, Lee WL, Fernandez-Hernando C, Sessa WC. Genome-wide RNAi screen reveals ALK1 mediates LDL uptake and transcytosis in endothelial cells. *Nat Commun.* 2016;7:13516. doi: 10.1038/ncomms13516.
49. Zhang X, Sessa WC, Fernandez-Hernando C. Endothelial transcytosis of lipoproteins in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:130. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00130>
50. Badrnya S, Schrottmaier WC, Kral JB, Yaiw K-C, Volf I, Schabbauer G, Söderberg-Nauclér C, Assinger A. Platelets Mediate Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Monocyte Extravasation and Foam Cell Formation *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):571-580. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302919>.
51. Schaap FG, Nierman MC, Berbere JFP, Hattori H, Talmud PJ, Laessen SFC, Rensen PCN, Chamuleau RAFM, Kuivenhoven JA, Groen AK. Evidence for a complex relationship between apoA-V and apoC-III in patients with severe hypertriglyceridemia. *J Lipid Res.* 2006;47(10):2333-2339. doi: 10.1194/jlr.M500533-JLR200.
52. de Faria CA, Zanette DL, Silva WA jr, Ribeiro-Paes JT. PAI-1 inhibition by simvastatin as a positive adjuvant in cell therapy. *Mol Biol Rep.* 2019;46:1511-1517. doi.org/10.1007/s11033-018-4562-4.
53. Mublestein JB. Effect of Antiplatelet Therapy on Inflammatory Markers in Atherothrombotic Patients. *Thromb Haemost.* 2010;103(1):71-82. Doi:10.1160/TH09-03-0177.
54. Eisinger F, Patzelt J, Langer HF. The Platelet Response to Tissue Injury. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:317. Doi:10.3389/fmed.2018.00317.
55. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ, CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
56. Насонов ВЛ, Попкова ТВ. Атеросклероз: действующие противовоспалительной терапии. *Тер архив.* 2018;5:4-10. Doi.org/10.26442/terarkh2018.9054-12.
57. Borissoff JI, Heeneman S, Kilinz E, Kassák P, Van Oerle R, Winckers K, Govers-Riemslog JWP, Hamulyák K, Hackeng TM, Daemen MJAP, ten Cate H, Spronk HMH. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation.* 2010;122(8):821-830. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.907121.
58. Broijers A, Eriksson M, Leijd B, Angelin B, Hjendabl P. No influence of simvastatin treatment on platelet function in vivo in patients with hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:273-278. Doi.org/10.1161/01/ATV.17.2.273.
59. Smith SM, Judge HM, Peters G, Storey RF. Multiple antiplatelet effects of clopidogrel are not modulated by statin type in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Platelets.* 2004;15(8):465-474. doi: 10.1080/0953710412331272532.
60. Violi F, Calvieri C, Ferro D, P. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation.* 2013;127(2):251-257. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.145334>.

61. An K, An K, Huang R, Tian S, Guo D, Wang J, Lin H, Wang S. Statins significantly reduce mortality in patients receiving clopidogrel without affecting platelet activation and aggregation: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2019;18:121. doi:10.1186/s12944-019-1053-0.
62. Sabebkar A, Simental-Mendia LE, Watts G, Colledge J. Impact of fibrates therapy on plasminogen activator-inhibitor-1: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2015;240:284-296. dxdoi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.016.
63. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and and blood coagulations. *Artheroscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(2):87-294. doi.org/10.1161/01.ATV.000015.14923/ec.
64. Kawasaki T, Kambayashi J-I, Ariyoshi H, Sakon M, Suenbisa E, Monden M. Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *Thromb Res.* 1997;88(1):67-73. Doi: 10.1016/s0049-3848(97)00192-8.
65. Ouwenet AB, van Eick M. Lipoproteins as modulators of arterothrombosis: From endothelial function to primary and secondary coagulation. *Vasc Pharmacol.* 2016;82:1-10. Dx doi.org/10.1016/j.vpb.2015.10.009.
66. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunningbake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. *The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study.* *Ann Intern Med.* 2000;132(9):689-696. Doi:10.7326/0003-4819-132-9-200005020-00002.
67. Glynn RJ, Danielson E, Fonseka FAH, Genest J, Gotto A, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Sheppard J, Willerson JT, Ridker PM. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism: the Jupiter Trial. *NEJM.* 2009;369(18):1851-1861. Doi:10.1056/NEJMMoa0900241.
68. Orsi F, Biederman JS, Kruij MJHA, van der Meer FJ, Rosendaal FR, van Hysckama Vlieg A, Bos MHA, Leebeck FWG, Cannegieter SC, Lijfering WM. Rosuvastatin use reduces thrombin potential patients. *JTH.* 2018;17:319-328. DOI:10.1111/jth.14364.
69. Orsi FA, Cannegieter SC, Lijfering WM. Statin Therapy to Revert Hypercoagulability and Prevent Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(08):825-833. DOI:10.1055/s-0039.
70. Mi Y, Yan S, Lu Y, Liang Y, Li C. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Med.* 2016;95(32):e4495. Dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004495.
71. Morelli VM, Lijfering WM, Bos MHA, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Lipid levels and risk of recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *Eur J Epidemiol.* 2017;32:669-681. DOI:10.1007/s10654-017-0251-1.
72. Skajaa N, Szepligeti S, Horvath-Pubo E, Ghanima W, Hansen J-B, Sorensen HT. Initiation of statins and risk of venous thromboembolism: Population-based matched cohort study. *Thrombosis Res.* 2019;184:99-104. Doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.003.
73. Yoshikawa Y, Yamashita Y, Morimoto T, Mabuchi H, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, Oi M, Akao M, Kobayashi Y, Toyofuku M, Izumi T, Tada T, Chen PM, Murata K, Tsuyuki Y, Saga S, Nishimoto Y, Sasa T. Effect of Statins on Recurrent Venous Thromboembolism (from the COMMAND VTE Registry). *Am J Cardiol.* 2019;125(2):189-197. DOI 10.1016/j.amjcard.2019.10.011 PMID: 31744599.
74. San Norberto EM, Gastambide MV, Taylor JH, Garcia-Saiz, Vaquero C. Effects of rosuvastatin as an adjuvant treatment for deep vein thrombosis. *Vasa.* 2016;45(2):133-140. Doi:10.1024/0301-1526/a000507.
75. Asbrani AA, Barsoum MK, Crusan DJ, Petterson TM, Bailey KR, Heit JA, Is lipid lowering therapy an independent risk factor for venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thrombosis Res.* 2015;135(6):1110-1116. Doi.org/10.1016/j.thromres.2015.04.005.
76. Gaertner S, Cordeanu E-M, Nouri S, Mirea C, Stephan D, Statins and prevention of venous thromboembolism: Myth or reality? *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109:216-222. dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2015.11.007.
77. Ray JG, Rosendaal FR. The role of dyslipidemia and statins in venous thromboembolism. *Curr Control Trials Med.* 2002;2(4):165-170. Doi:10.1086/cym-2-4-165.
78. Stevenson A, Gandara E. Statins for the prevention of post-thrombotic syndrome in patients with deep vein thrombosis. *Vasa.* 2016;45:83-84. https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000501.
79. Wallace A, Albadawi H, Hoang P, Fleck A, Naidu S, Knuttinen G, Oklu R. Statins as a preventative therapy for venous thromboembolism. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(suppl 3):207-S218. Doi:10.21037/cdt.2017.09.12.
80. Brekkan S, Caram-Deelder C, Siegerink B, van Vlieg A, Cessie S, Rosendaal FR, Cannegieter SC. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1:112-119. Doi:10.002/rthb.12003.
81. de Maffey FHA. Future prospects for profilactic and therapeutic management of venous thrombosis : antithrombotic substances with lower risk of hemorrhage? *Vasc Bras.* 2019;18:e20190036. doi.org/10.1590/1677-5449.190036.
82. Lippi G, Favaloro EJ. Statins for Preventing Venous Thrombosis: For or Against? *Semin Hemost.* 2019;45:834-836. Doi. Org/10/1055/s-0039-1687912.
83. Rabimi K, Bhala N, Kampbuisen P, Emberson J, Biere-Rafi S, Krane V, Robertson M, Wickstrand J, Mc Murrey M. Effect of Statins on Venous Thromboembolic Events. A Meta-Analysis of Published and Unpublished Evidence from Randomized Controlled Trials. *PLoS Med.* 2012;9(9):e1001310. Doi:10.1371/journal.pmed.1001310.
84. Biedermann JS, Kruij MJHA, van der Meer FJ, Rosendaal FR, Leebeck FWG, Cannegieter SC, Lijfering WM. Rosuvastatin use improves measures of coagulation in patients with venous thrombosis. *Eur Heart J.* 2018;39:1740-1747. Doi:10.1093/eurheartj/ehy014.

85. Wiggins BS, Saseen JJ, Page II RJ, Reed BN, Rijstis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB. Recommendations for management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used In Patients With Cardiovascular Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e468-e495. DOI:10.1161/CIR.0000000000000456.
86. Lijfering WM, Biedermann JS, Kruip MJ, Leebeek FW, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Can we prevent venous thrombosis with statins: an epidemiologic review into mechanism and clinical utility. *Expert Rev Hematol*. 2016;9:1023-1030. doi.org/10.1080/17474086.2016.1245137.
87. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insight from epidemiology, genetics, and biology. *JLR*. 2016;57:1953-1967. DOI:10.1194/jlr.R071233.
88. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiesbl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberollenzer F, Egger G, Utermenn G, Willeit J. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation*. 1999;100(11):1154-1160.
89. Jawi MM, Frohlich J, Chan SY. Lipoprotein(a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein(a) Molecule. *J Lipids*. 2020; Article ID 3491764. doi.org/10.1155/2020/3491764.
90. Forsgren M, Raden B, Israelsson M, Larsson K, Heden L-O. Molecular cloning and characterization of a full-length cDNA clone for human plasminogen. *FEBS LETTERS*. 1987;213(2):254-260.
91. Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, Simard T, Di Santo PD, Visintini S, Faraz MA, Labinaz A, Jung Y, Hibbert B. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2018;16:12. doi.org/10.1186/s12959-018-0166-4.
92. Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res*. 2016;57:745-757. DOI 10.1194/jlr.R060582.
93. Di Nicio MD, ten Volde M, Meijers JCM, Buller HR. Effect of high plasma lipoprotein (a) levels on tissue factor pathway inhibitor and protein C pathway. *J Thromb Haemost*. 2005;3:2123-2125. doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01517.x.
94. Bilgen D, Somnez H, Ekmekci H, Ulutin T, Ozvurk Z, Kologlu E, Bayram C, Soner A, Domanic N. The Relationship of TFPI, Lp(a) and oxidized LDL, antibody levels in patients with coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2005;38:92-96. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.09.011.
95. Vogt A. Lipoprotein (a) - antisense therapy. *Clin Res Cardiol*. 2019;14:51-56. Doi.org/10.1007/s11789-019-00096-2.
96. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High Lipoprotein (a) and Low Risk of Major Bleeding in Brain and Airways in the General Population: a Mendelian Randomized Study. *Clinical Chemistry*. 2017;63(11):1714-1723. Doi: 10.1373/clinchem.2017.276931.
97. Paciullo F, Momi S, Greseli P. PCSK9 in Haemostasis and Thrombosis: Possible Pleiotropic Effects of PCSK9 Inhibitors in Cardiovascular Prevention. *Thromb Haemost*. 2019;119:359-367. Doi.org/10.1055/s-0038-167863.
98. Li S, Zhu C-G, Guo Y-L, Xu R-X, Zhang Y, Sun J, Li J-J. The Relationship between the Plasma PCSK9 Levels and Platelet Indices in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(1):6-84. Doi:10.5551/j.at.25841.
99. Cariou B, Guerin P, Le May C, Letocart V, Arnaud L, Guyomarch B, Pichelin M, Probst V. Circulating PCSK9 levels in acute coronary syndrome: Results from the PC-SCA-9 prospective study. *Diabetes Metab*. 2017;43(6):529-535. Doi:10.1016/j.diabet.2017.07.009.
100. Wang M, Li Y-F, Guo Y-G, Chen M-M, Li Z, Jiang Z-L, Song J-Y. Positive correlation between plasma PCSK9 and tissue factors levels in patients with angiographically diagnosed coronary artery disease and diabetes mellitus. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(4):312-315.
101. Zhang Y, Zhu C-G, Xu R-X, Li S, Guo Y-L, Sun J, Li J-J. Relation of circulating PCSK9 concentration to fibrinogen in patients with stable coronary artery disease. *J Clinical Lipidology*. 2014;8:495-500. dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2014.07.001.
102. Karagiannis AD, Liu M, Toth P, Zhao S, Agrawal DK, Libbi P, Chatzizisis YS. Pleiotropic Anti-atherosclerotic Effects of PCSK9 Inhibitors. From Molecular Biology to Clinical Translation. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20:20. doi.org/10.1007/s11883-018-0718-x
103. Waksman R, Pakala R, Roy P, Baffour R, Hellinga D, Seabron R, Chan R, Scheinowitz R, Kologdie F, Virmani R. Effect of clopidogrel on neointimal formation and inflammation in balloon-denuded and radiated hypercholesterolemic rabbit iliac arteries. *J Interv Cardiol*. 2008;21(2):122-128. Doi org/10.1111/j.1540-8183.2008.00347.x.
104. Li M, Zhang Y, Ren H, Zhang Y, Zhu Z. Effect of clopidogrel on the inflammatory progression of early atherosclerosis in rabbit model. *AAtherosclerosis*. 2007;194(2):348-356. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.006.
105. Afek A, Kogan E, Maysel-Auslender S, Mor A, Regev E, Rubinstein A, Keren G, George J. Clopidogrel Attenuates Atheroma Formation and Induces a Stable Plaque Phenotype in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Microvasc Res*. 2009;77(3):364-369. doi: 10.1016/j.mvr.2009.01.009.
106. Hadi NR, Mohammad BI, Ajeena IM, Sabib HH. Antiatherosclerotic Potential of Clopidogrel: Antioxidant and Anti-Inflammatory Approaches. *Biomed Res Int*. 2013;2013:790263. doi: 10.1155/2013/790263.

107. Klinkhardt U, Bauersachs R, Adams J, Graff J, Lindhoff-Last E, Harder S. Clopidogrel but Not Aspirin Reduces P-selectin Expression and Formation of Platelet-Leukocyte Aggregates in Patients With Atherosclerotic Vascular Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(3):232-241. doi:10.1067/mcp.2003.13.
108. Heim C, Gebhardt J, Ramsberger-Gleixner M, Jacobi J. Clopidogrel significantly lowers the development of atherosclerosis in ApoE - deficient mice vivo. *Heart Vessels.* 2016;31(5):783-794. doi:10.1007/s00380-015-0696-7.
109. West LE, Steiner T, Judge HM, Francis SE, Storey RF. Vessel wall, not platelet, P2Y12 potentiates early atherogenesis. *Cardiovasc Res.* 2014;102:429-435. doi:10.1093/cvr/cvu028.
110. Mansour A, Bachelot-Loza C, Nessler N, Gaussem P, Gouin-Thibault I. P2Y12 Inhibition beyond Thrombosis: Effects on Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1391. doi:10.3390/ijms21041391.
111. Buriachkovskaja LI, Sumarokov AB, Uchitel IA, Gupalo EM. Anti-inflammatory effect of clopidogrel in atherosclerosis. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2011;7(6):677-684. doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-6-677-684. (in Russ) Бурячкова Л И, Сумароков АБ, Учитель ИА, Гупало ЕМ. Противовоспалительное действие клопидогрела при атеросклерозе. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011;7(6):677-684.
112. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Ouevedo P, Hernandez R, Moreno P, Escanedo J, Alfonso F, Banuelos C, Costa MA, Bass TA, Macaja C. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and protrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes.* 2006;55(3):780-784. doi.org /10.2337/diabetes 55.03.06 db05-1394.
113. Fuentes EQ, Fuentes FQ, Andrés V, Pello OM, de Mora JF, Palomo IG. Role of platelets as mediators that link inflammation and thrombosis in atherosclerosis. *Platelets.* 2013;24(4):255-262. https://doi.org/10.3109/09537104.2012.690113.
114. Rayes O, Bourne JH, Brill A, Watson SP. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thrombo-inflammation. *RPTH.* 2020;4(1):23-35. https://doi.org/10.1002/rth2.12266.
115. Ganbaatar B, Fukuda D, Salim H, Nishimoto S, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Yagi S, Soeki T, Sata M. Ticagrelor, a P2Y12 antagonist, attenuates vascular dysfunction and inhibits atherogenesis in apolipoprotein-E-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2018;275:124-132. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.053.
116. Halim H, Pinkaew D, Chunbacha P, Sintbujaroen P, Thiagarajan P, Fujise K. Ticagrelor induces paraoxonase-1 (PON1) and better protects hypercholesterolemic mice against atherosclerosis compared to clopidogrel. *PLoS ONE.* 2019;14(6):e0218934. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218934.
117. Preusch MR, Rusnak J, Staudacher K, Mogler C, Uhlmann L, Sievers P, F Bea, HA Katus, E Blessing, I Staudacher. Ticagrelor promotes atherosclerotic plaque stability in a mouse model of advanced atherosclerosis. *Drug Des Dev Ther.* 2016;10:2691-2699. doi: 10.2147/DDDT.S105718.
118. Niu X, Pi S-L, Baral S, Xia Y-p, He O-w, Li Y-n, Jin H-j, Man Li M, Wang M-d, Mao L, Hu B. P2Y12 Promotes Migration of Vascular Smooth Muscle Cells Through Cofilin Dephosphorylation During Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:515-524. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.308725.
119. Rabadian A, Fukuda D, Salim HM, Yagi S, Kusunose K, Yamada H, Soeki T, Shimabukuro M, Sata M. Thrombin inhibition by dabigatran attenuates endothelial dysfunction in diabetic mice. *J Vasc Pharmacol.* 2020;124(1):106632.
120. Hara T, Fukuda D, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Nishimoto S, Yagi S, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Sata M. Rivaroxaban, a Novel Oral Anticoagulant, Attenuates Atherosclerotic Plaque Progression and Destabilization in ApoE-deficient Mice. *Atherosclerosis.* 2015;242(2):639-646. Doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023.
121. Pingel S, Tiyerili V, Mueller J, Werner N, Nickenig G, Cornelius M. Thrombin inhibition by dabigatran attenuates atherosclerosis in ApoE deficient mice. *Arch Med Sci.* 2014;10(1):154-160. DOI:10.5114/aoms.2014.40742.
122. Win TT, Nakanishi R, Osawa K, Li D, Susaria S, Jajawardena E, Hamal S, Kim M, Broersen A, Kitslaar PH, Dailing C, Budoff MJ. Apixaban versus warfarin in evaluation of progression of atherosclerotic and calcified plaques (prospective randomized trial). *Am Heart J.* 2019;212:129-133. Doi:10.1016/j.ahj.2019.02.014.
123. Lee J, Nakanishi R, Li D, Shaikh K, Shekar C, Osawa K, Nezarat N, Jayawardena E, Blanco M, Chen M, Sieckert M, Eric Nelson E, Billingsley D, Hamal S, Budoff MJ. Randomized trial of rivaroxaban versus warfarin in the evaluation of progression of coronary atherosclerosis. *Am Heart J.* 2018;206:127-130. Doi:10.1016/j.ahj.2018.08.007
124. Taron J, Lee S, Aluru J, Hoffmann U, Lu MT. A review of serial coronary computed tomography angiography (CTA) to plaque progression and therapeutic effect of anti-atherosclerotic drugs. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36(12):2305-2317. doi: 10.1007/s10554-020-01793-w. Doi:10.1007/s10554-020-01793-w.
125. Oikonomou E, Leopoulou M, Theofilis P, Antonopoulos AS, Siasos G, Latsios G, Mustakidi VC, Antoniades C, Tousoulis D. A link between inflammation and thrombosis in atherosclerotic cardiovascular diseases: Clinical and therapeutic implications *Atherosclerosis.* 2020;309:16-26. Doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.027.

Назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (арГПП-1) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза в клинической практике

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0002

© И. В. Сергиенко¹, С. А. Бойцов¹, П. К. Резинкина¹, А. В. Концевая², М. Б. Анциферов³, О. М. Котешкова³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» МЗ РФ, г. Москва

³ ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»

Для цитирования: Сергиенко Игорь Владимирович, Бойцов Сергей Анатольевич, Резинкина Полина Константиновна, Концевая Анна Васильевна, Анциферов Михаил Борисович, Котешкова Ольга Михайловна. Назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (арГПП-1) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза в клинической практике. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;1(42):21–29. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0002

Абстракт

Открытие двух новых классов противодиабетических препаратов: арГПП-1 и иНГЛТ-2 произвело прорыв в медикаментозной терапии пациентов, имеющих не только сахарный диабет 2 типа, но и сердечно-сосудистые заболевания, в том числе атеросклеротического генеза. В практике кардиолога комбинация этих двух патологий встречается достаточно часто, однако следует помнить, что даже при отсутствии диагноза сахарный диабет данные препараты имеют доказанную эффективность в отношении течения и исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая крайне высокий риск фатальных и нефатальных осложнений у данных пациентов, своевременное внедрение арГПП-1 и иНГЛТ-2 в рутинную практику кардиолога крайне важно. Однако осведомленность о необходимости и праве назначения данных препаратов врачом-кардиологом в РФ в настоящее время все еще недостаточно высока.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы НГЛТ-2.

Application of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis in clinical practice

I. V. Sergienko¹, S. A. Boytsov¹, P. K. Rezinkina¹, A. V. Kontsevaya², M. B. Antsiferov³, O. M. Koteschkova³

¹ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

² National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

³ Endocrinology Dispensary at Moscow Healthcare Department

Abstract

The discovery of two new classes of antidiabetic drugs: SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists has made a breakthrough in medication for patients with type 2 diabetes mellitus, but also for patients with cardiovascular diseases (including atherosclerosis). Combination of these two pathologies is often found in cardiological practice. However, we should mention that these drugs have proven efficacy in course and outcomes of cardiovascular diseases despite the diagnosis of diabetes mellitus. Patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases have extremely high risk of fatal and non-fatal cardiovascular complications, so it's quite important to introduce new pharmacotherapy treatment into the daily practice of cardiologist. However, the awareness of the necessity and right to appoint these drugs of cardiologists in Russian Federation is still not enough nowadays.

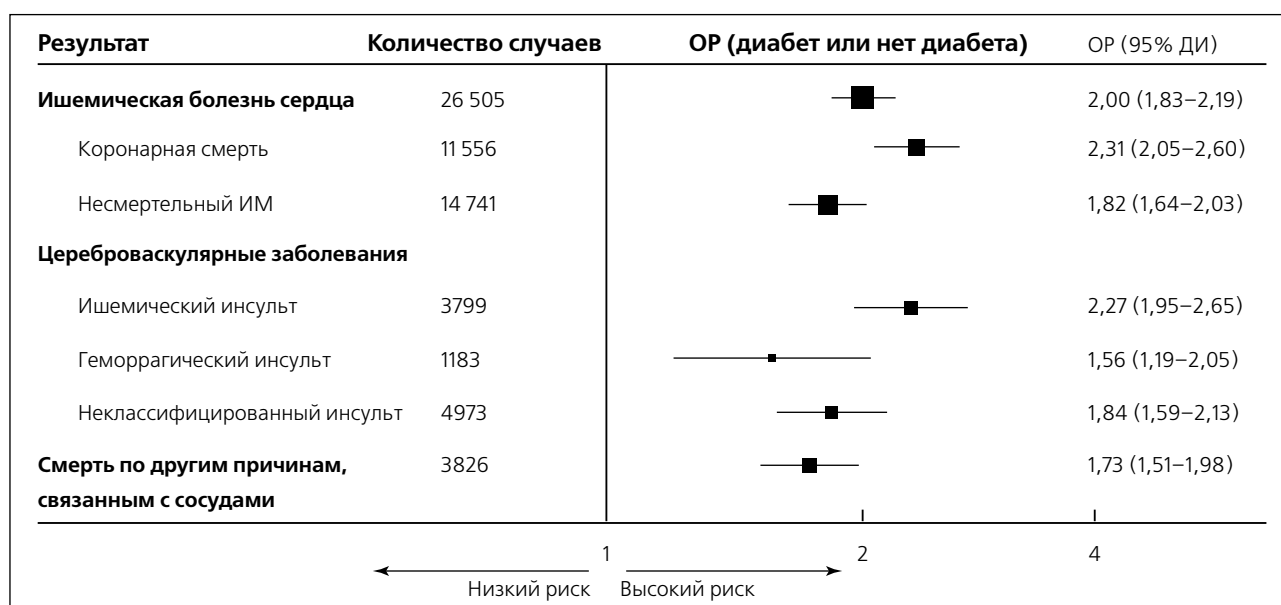
Keywords: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, atherosclerosis, GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors.

Введение

Как известно, за последние годы распространённость сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза в мировой популяции приобрела характер пандемии. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации составляет 577 на 100 000 пациентов в год, то есть 803 600 человек. 69% больных СД имеют дислипидемию, 80% – артериальную гипертензию, 50–75% – диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка, 12–22% – хроническую сердечную недостаточность [1]. Известно, что сахарный диабет 2 типа (СД 2) является важнейшим фактором риска развития атеросклероза. К примеру,

данные о том, что нормализация уровня глюкозы при СД 2 снижает сердечно-сосудистый риск (ССР), доказало исследование UKPDS [2]. Тем не менее достижение целевых уровней глюкозы плазмы крови и гликированного гемоглобина (HbA1c) все еще не приводит к достаточному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов. По данным Bergenstal et al., у пациентов как с впервые выявленным, так и с известным СД 2 типа в группе интенсивного контроля уровня глюкозы (достигнут уровень HbA1c 6,4–7,0%) при сравнении с плацебо не было продемонстрировано устойчивого снижения смертности [3, 4]. Сахарный диабет 2 типа по меньшей мере удваивает риск развития сердечно-сосудистых событий (рис. 1) [5]. Это позволяет предположить, что еще

Рисунок 1. Увеличение относительного риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа [5]



до появления клинических критериев диабета наличие нарушений углеводного обмена даёт толчок к развитию атеросклероза и, следовательно, началу макрососудистых осложнений. Всё большую долю среди факторов риска у больных с наличием атеросклероза занимает инсулинорезистентность, поэтому в настоящее время значительный интерес представляет изучение СД и ожирения как основных фенотипических вариантов течения атеросклероза.

Эпидемиология

С 2000 г. численность пациентов с сахарным диабетом в РФ выросла в 2,2 раза – с 2,043 млн до 4,58 млн человек. Как и во многих странах мира, в РФ продолжается рост зарегистрированной заболеваемости СД, преимущественно 2 типа, с ежегодным увеличением не менее чем на 250–300 тыс. пациентов. В течение 2018 г. выявлено 10 805 новых случаев СД 1 и 298 628 – СД 2. Общая численность пациентов с СД в РФ на 01.01.2019 составила 4 584 575 (3,12% населения РФ), в том числе: СД 1 (сахарный диабет 1 типа) – 5,6%

(256,2 тыс.), СД 2 – 92,4% (4,24 млн), другие типы СД – 2% (89,9 тыс.).

В настоящее время зарегистрированная заболеваемость СД 1 составляет 174,4 на 100 тыс. населения, СД 2 – 2885,7 на 100 тыс., других типов СД – 61,2 на 100 тыс. населения, выделяются регионы с более высокими показателями. Согласно данным Российского регистра пациентов с сахарным диабетом, по состоянию на ноябрь 2020 г. на учёте состоит около 5 млн больных с СД (табл. 1) [6].

Однако и эти цифры недооценивают истинные масштабы «неинфекционной эпидемии». По данным национального эпидемиологического исследования NATION, включавшего более 26 тыс. человек в 63 субъектах РФ, доля невыявленного СД 2 в РФ в среднем составляет 54%. Таким образом, распространённость СД 2 при активном скрининге по уровню гликированного гемоглобина почти в 2 раза выше зарегистрированной заболеваемости и может достигать 8-9 млн человек. Эти данные еще раз подчеркивают необходимость принятия мер, направленных на разработку программ активного выявления СД в группах риска [7].

Таблица 1. Количество больных с сахарным диабетом, состоящих на учёте в регистре по состоянию на ноябрь 2020 г.

	Количество пациентов, находящихся на учёте	Количество новых выявленных пациентов за год
СД 1 типа	265 662	11 281
СД 2 типа	4 529 490	274 370
Другие типы СД	103 024	17 554
Всего	4 898 176	303 205

Примечание: СД – сахарный диабет.

В то же время лидирующую позицию в структуре причин смертности от ССЗ в РФ по-прежнему занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), причиной которой в подавляющем большинстве случаев является атеросклеротическое поражение коронарных артерий (около 95%, включая также функциональный стеноз эпикардиальных сосудов и/или микрососудистую дисфункцию). При этом только 40–50% всех больных ИБС знают о наличии у них заболевания и получают соответствующее лечение, тогда как у 50–60% оно остается нераспознанным [8].

Согласно анализу регистров РЕВАЗА и РЕГИОН (22957 человек, включая 4370 с СД 2 типа) в 6 регионах РФ (Москва, Рязань, Курск, Московская область, Тула, Ярославль), в реальной клинической практике доля пациентов с коморбидным СД составила в среднем 19,0% (n = 4370), в т.ч. в госпитальных регистрах – 19,03% (16,1–25,3%). Это практически совпадает с данными исследования, проведенного в четырех других странах (Дания,

Великобритания, Грузия, Новая Зеландия) – 19,1%, но несколько меньше, чем в исследовании, выполненном в США (29,6%), и существенно ниже, чем в регистре REACH (43,6%) и в многоцентровом регистровом исследовании в Бразилии (56,5%). Данные подгруппы пациентов имеют как наиболее высокий риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, так и наибольшее число показаний для назначения лекарственных препаратов, влияющих на прогноз за счет воздействия на ССЗ и на СД [9].

С 2015 г. в кардиологическую практику активно внедряются две группы антидиабетических препаратов: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (арГПП-1) (табл. 2). Успех внедрения данных лекарственных средств прежде всего связан с их выраженным влиянием на риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых (СС) событий. Появление этих препаратов перевернуло представление о том,

Таблица 2. Основные представители групп инГЛТ-2 и агГПП-1, зарегистрированные в РФ

Группа	Действующее вещество	Исследование, доказывающее клиническую эффективность
Ингибиторы НГЛТ-2	Эмпаглифлозин	EMPA-REG OUTCOME [10]
	Дапаглифлозин	DECLARE-TIMI 58 [11]
	Канаглифлозин	CANTOS [12]
	Ипраглифлозин	IMPRESSION [13]
	Эртуглифлозин	VERTIS CV [14]
Агонисты рецепторов ГПП-1	Лираглутид	LEADER [15]
	Семаглутид	SUSTAIN 6 [16], PIONEER 6 (исследование пероральных форм) [17]
	Ликсенатид	ELIXA [18]
	Эксенатид	EXSCEL [19]
	Альбиглутид	Harmony Outcomes [20]
	Дулаглутид	REWIND [21]

кто (эндокринолог или кардиолог) имеет право коррекции гипогликемической терапии у пациента с наличием СД 2 и атеросклеротического поражения.

Ингибиторы НГЛТ-2

У больных с СД 2 типа и ССЗ атеросклеротического генеза ингибиторы НГЛТ-2 достоверно снижают риск общей смертности (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,78–0,91) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,76–0,93); а также число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) (ОР 0,69; 95% ДИ: 0,64–0,74), риск развития инфаркта миокарда (ИМ) (ОР 0,91; 95% ДИ: 0,84–0,99) и риск неблагоприятных почечных исходов (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,56–0,70). На риск инсульта ингибиторы НГЛТ-2 значимого влияния не оказывают (ОР 0,98; 95% ДИ: 0,86–1,11) [22].

В плане безопасности ингибиторы НГЛТ-2 не повышали риск гипогликемии (ОР 0,92; 95% ДИ: 0,84–1,01) или ампутаций (ОР 1,25; 95% ДИ: 0,97–1,62). Всего выявлено 64 случая диабетического кетоацидоза при приеме ингибиторов НГЛТ-2 против 18 на плацебо (ОР 2,86; 95% ДИ: 1,39–5,86). Таким образом, у больных с кардиометаболическими заболеваниями и заболеваниями почек ингибиторы НГЛТ-2 уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений и почечных исходов вне зависимости от функции почек [22].

В 2020 г. был построен прогноз вероятного сокращения потенциального числа предотвращенных смертей на фоне терапии дапаглифлозином от всех причин среди пациентов с СД и некоторыми ССЗ за 4 года в РФ. Так, у пациентов с СД и ХСН со сниженной

фракцией выброса (ФВ) число потенциально предотвращенных смертей от всех причин на фоне приема дапаглифлозина составит 4543, смертей от СС-причин – 1995, число госпитализаций по поводу ССЗ – 7072. Среди пациентов с СД и ИМ число потенциально предотвращенных СС-смертей составит 39 124, а госпитализаций по поводу ССЗ – 37440 [9]. Дапаглифлозин показал в исследовании снижение смертности от СС-причин, хотя разница не была статистически значимой [11].

Ингибиторы НГЛТ-2 обладают класс-эффектом в отношении сердечной недостаточности (значительно улучшают), инфаркта миокарда (мало влияют, отмечаются различия по сумме всех исследований, но не по каждому), инсульта (не влияют), гипогликемии (не влияют), генитальных инфекций (несколько увеличивают риск развития). Не обладают класс-эффектом в отношении: общей смертности (снижают: эмпаглифлозин – у всех больных [10] и дапаглифлозин – у больных с недостаточностью кровообращения [11]), сердечно-сосудистой смертности (снижают: эмпаглифлозин – у всех больных [10] и дапаглифлозин – у больных с недостаточностью кровообращения [11]), улучшения почечных исходов (улучшают: эмпаглифлозин [10], канаглифлозин [23] и дапаглифлозин [11, 24]).

Агонисты рецепторов ГПП-1

Агонисты рецепторов ГПП-1 появились как новый класс противодиабетических препаратов с множественными метаболическими эффектами (помимо контроля гликемии), и не так давно было продемонстрировано их положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Использование арГПП-1 было связано со значительным снижением сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин [25]. Семаглутид и лираглутид продемонстрировали снижение сердечно-сосудистых событий с аналогичными показателями сердечно-сосудистой смертности. Эксенатид и лираглутид продемонстрировали снижение показателей артериального давления, веса и улучшение показателей липидного профиля. Лираглутид как *in vivo*, так и *in vitro* улучшал кровообращение микроциркуляторного русла посредством повышения уровня оксида азота (NO), ингибирования фактора адгезии тромбоцитов и, кроме того, продемонстрировал положительное влияние на ремоделирование миокарда после перенесенного ИМ. Рекомендуется использовать арГПП-1 в качестве терапии первой линии у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, а также у пациентов с непереносимостью метформина. На сегодняшний день было проведено семь исследований влияния арГПП-1 на сердечно-сосудистые события, в которых была показана эффективность всех препаратов группы. Особенно выделяют лираглутид, семаглутид (форма для подкожного введения), альбиглутид и дулаглутид, показавшие более значительное снижение комбинированных сердечно-сосудистых исходов [26].

Агонисты рецепторов ГПП-1 снижают МАСЕ (нефатальные ИМ и инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на 12% (ОР 0,8; 95% ДИ: 0,82–0,94; $p < 0,0001$). Относительный риск составил 0,88 (95% ДИ: 0,81–0,96; $p = 0,003$) для смерти от сердечно-сосудистых причин, 0,84 (95% ДИ:

0,76–0,93; $p < 0,0001$) – для фатального/нефатального инсульта и 0,91 (95% ДИ: 0,84–1,00; $p = 0,043$) – для фатального/нефатального ИМ. Терапия арГПП-1 снизила общую смертность на 12% (0,88 95% ДИ: 0,83–0,95; $p = 0,001$); число госпитализаций по поводу СН – на 9% (0,91; 95% ДИ: 0,083–0,99; $p = 0,028$); почечный исход (развитие новой макроальбинурии, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или повышение уровня креатинина, прогрессирование до терминальной стадии болезни почек) – на 17% (0,83; 95% ДИ: 0,78–0,89; $p < 0,0001$) преимущественно за счет снижения экскреции альбумина с мочой. При этом не было увеличения риска тяжелой гипогликемии, панкреатита или рака поджелудочной железы [27].

Ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты рецепторов ГПП-1 в клинических рекомендациях

Данные группы препаратов вошли во все зарубежные и отечественные рекомендации по лечению СД 2 типа в сочетании с факторами риска атеросклероза/сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. В качестве примера можно привести алгоритм лечения таких больных, который опубликован в рекомендациях РФ по нарушениям липидного обмена (табл. 3) [28], и на примере 9-го выпуска Российских рекомендаций по СД (табл. 4) [29]. Тактика лечения пациентов при сочетании СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза также

Таблица 3. Рекомендации по ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа для контроля сердечно-сосудистого риска

Рекомендации	Класс доказательности	Уровень доказательности
Эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин рекомендуются для снижения риска новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 и ССЗ высокого и очень высокого ССР	I	A
Эмпаглифлозин рекомендуется у пациентов с СД 2 типа и ССЗ для снижения риска смерти	I	B
Лираглутид, семаглутид и дулаглутид рекомендуются для снижения риска новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 и ССЗ, имеющих высокий и очень высокий ССР	I	A
Лираглутид рекомендуется у пациентов с СД 2 типа и ССЗ для снижения риска сердечно-сосудистой смерти	I	B
Метформин рекомендуется назначать пациентам с СД 2 типа без ССЗ, относящихся к категории низкого и умеренного ССР	Ila	C

Примечания: СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССР – сердечно-сосудистый риск

Таблица 4. Выбор антидиабетической терапии в зависимости от клинической ситуации

Проблема	Рекомендованные группы препаратов (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	<ul style="list-style-type: none"> • инГЛТ-2 • арГПП-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Метформин • ПСМ • иДПП-4 • ТЗД • Акарбоза 	Инсулин
Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза	<ul style="list-style-type: none"> • инГЛТ-2 • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) 	<ul style="list-style-type: none"> • арГПП-1 • Метформин • ПСМ • иДПП-4 • ТЗД • Акарбоза • Инсулин 	ПСМ (глибенкламид)
ХБП С1-С3а (СКФ \geq 45 мл/мин/1,73 м ²)	<ul style="list-style-type: none"> • инГЛТ-2 • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид) • ПСМ (гликлазид МВ) 	<ul style="list-style-type: none"> • арГПП-1 • Метформин • ПСМ • иДПП-4 • ТЗД • Акарбоза • Инсулин 	ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)
ХБП С3б-С5 (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м ²)		<ul style="list-style-type: none"> • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид до ХБП С4) • Метформин (до ХБП С3б) • ПСМ (до ХБП С4) • иДПП-4 • Инсулин 	<ul style="list-style-type: none"> • инГЛТ-2 • арГПП-1 (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) • Метформин (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) • ПСМ • иДПП-4 (гозоглиптин) • ТЗД • Акарбоза
Ожирение	<ul style="list-style-type: none"> • инГЛТ-2 • арГПП-1 • Метформин 	<ul style="list-style-type: none"> • иДПП-4 • Акарбоза 	Вызывают прибавку массы тела: <ul style="list-style-type: none"> • ПСМ • ТЗД • Инсулин
Гипогликемии	<ul style="list-style-type: none"> • инГЛТ-2 • арГПП-1 • Метформин • иДПП-4 • ТЗД • Акарбоза 		Препараты с высоким риском: <ul style="list-style-type: none"> • ПСМ/глиниды • Инсулин

Примечания: ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПСМ – препараты сульфонилмочевины, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ТЗД – тиазолидиндионы.

отражена в таблице 4 [29].

Ингибиторы НГЛТ-2 у пациентов с недостаточностью кровообращения без сахарного диабета

Завершены исследования по влиянию ингибиторов НГЛТ-2 на сердечно-сосудистые исходы у больных с недостаточностью кровообращения (НК) без СД, в которых была доказана эффективность дапаглифлозина (исследование DAPA-HF [30]) и эмпаглифлозина (исследование EMPERIOR REDUCED [31]), однако в настоящее время только у дапаглифлозина официально зарегистрировано показание к использованию у таких пациентов. Поскольку данное показание зарегистрировано сравнительно недавно (2-3 месяца назад), данных о фармакоэкономической эффективности ингибиторов НГЛТ-2 у этих больных в настоящее время нет.

Использование ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1 в реальной клинической практике

К сожалению, внедрение данных групп противодиабетических препаратов в реальную клиническую практику крайне низкое как в РФ, так и в других странах. По данным зарубежных коллег, при анализе базы данных по претензиям в сфере медицинского обслуживания Optum за 2014–2018 гг. был выявлен более чем двукратный рост числа претензий по лечению СД 2 типа (с 222 423 до 514 548), а также повсеместная клиническая инертность в отношении применения иНГЛТ-2/арГПП-1 в лечении пациентов из группы высокого риска развития СД 2 типа, несмотря на доказанные кардиопротективность и нефропротективность [32]. В 2018 г. доля пациентов с СД 2 типа и диагностированными ССЗ, которым были назначены иНГЛТ-2/арГПП-1, составила менее 20%. В 2017 г. ингибиторы НГЛТ-2 использовались реже, чем препараты любых других классов, находящих применение при СД 2 типа [33]. В 2019 г. примерно 20% пациентов с СД 2 типа и ССЗ при уровне HbA1c \geq 8% был впервые назначен препарат одной из групп.

В РФ за 2019 год было продано 1 404 373 упаковки ингибиторов НГЛТ-2 (ориентировочно для лечения 117 031 пациентов в течение 12 месяцев) и 153 760 упаковок агонистов ГПП-1 (ориентировочно для лечения 12 813 пациентов в течение 12 месяцев). Из расчёта на 4 529 490 официально зарегистрированных больных с СД 2 типа [6] это крайне мало. Низкие показатели, по всей вероятности, связаны с высокой стоимостью данных групп препаратов, а также с недостаточной осведомленностью о необходимости их назначения когорте пациентов с СД и ССЗ как кардиологами,

так и эндокринологами в стационарном и (преимущественно) амбулаторном звене.

Интересный факт – в ряде европейских стран арГПП-1 назначаются чаще, чем ингибиторы НГЛТ-2 или ингибиторы ДПП-4, несмотря на более чем двукратную разницу в стоимости препаратов [34]. В РФ, в отличие от Европы, упаковок ингибиторов НГЛТ-2 продано больше, чем агонистов ГПП-1 (в 9 раз).

Заключение

Главной целью при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в т.ч. атеросклеротического генеза) является не достижение целевого уровня глюкозы/гликированного гемоглобина, а снижение риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. В данной когорте пациентов этого можно достичь внедрением в терапию ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1, имеющих доказанную эффективность в отношении снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, кардиопротекции и нефропротекции. При добавлении к терапии ингибиторов НГЛТ-2 сердечно-сосудистая смертность снижается на 35%.

В связи с вышеизложенным возможно внесение корректив по ведению пациентов с СД 2 типа и ССЗ (в т.ч. атеросклеротического генеза) с позиции кардиолога:

- пациентам с СД 2 типа и ССЗ постепенно заменить антидиабетические препараты других групп на иНГЛТ-2/арГПП-1;
- пациентам с СД 2 типа и ССЗ атеросклеротического генеза или высоким риском их развития к терапии добавить иНГЛТ-2 или арГПП-1;
- пациентам с сердечной недостаточностью и СД 2 типа, особенно с ФВ < 45% к терапии добавить иНГЛТ-2;
- пациентам с СД 2 типа или ССЗ при уровне СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² к терапии добавить иНГЛТ-2;
- вопрос о назначении иНГЛТ-2 пациентам с сердечной недостаточностью без СД будет решён по результатам рандомизированных клинических исследований, инициированных специально для решения данного вопроса (с высокой вероятностью – положительно).

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Ametov AS, Kurochkin IO, Zubkov AA. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Russ Med J.* 2014;13:1-954. Russian (Аметов АС, Курочкин ИО, Зубков АА. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ. 2014;13:1-954).
2. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(5):643-648. Doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x.
3. Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med.* 2010;123(4):374.e9-18. Doi:10.1016/j.amjmed.2009.07.017
4. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Babn GD, Reda DJ, Ge L, McCarren M, Duckworth WC, Emanuele NV, VADT Investigators. *New Eng J Med.* 2015;372:2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa1414266.
5. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
6. Federal Register of Patients with Diabetes Mellitus. Russian (Федеральный регистр больных с сахарным диабетом). Accessed 2020 November 14. <http://sd.diaregistry.ru>.
7. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Dedov II. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: what has changed over the past decade? *Therapeutic Archive.* 2019;91(10):4-13. Russian (Шестакова МВ, Видулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Дедов ИИ. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019;91(10):4-13). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>.
8. Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines. Stable ischemic heart disease. 2020;9-12. Russian (Министерство Здравоохранения РФ. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2020;9-12).
9. Loukianov MM, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, Khudyakov MB, Oksbina EY, Kudryashov EV. Patients with Combination of Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes in RECVASA and REGION Registries: Multimorbidity, Outcomes and Potential Effect of Dapagliflozin in the Russian Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(1):59-68. Russian (Лукьянов ММ, Концевая АВ, Мырзаматова АО, Худяков МБ, Окишина ЕЮ, Кудряшов ЕВ. Пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН: характеристика мультиморбидности и исходов, оценка потенциального эффекта дапаглифлозина в российской клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(1):59-68.) DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-03.
10. (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01131676. Other Study ID Numbers: 1245.25/2009-016178-33.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01131676>.
11. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Funded by AstraZeneca; DECLARE-TIMI 58 *ClinicalTrials.gov number, NCT01730534.* <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389>
12. Cardiovascular Risk Reduction Study (Reduction in Recurrent Major CV Disease Events) (CANTOS) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01327846. Other Study ID Numbers: CACZ885M2301, 2010-022970-14 (EudraCT Number)* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01327846>.
13. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Ipragliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin (IMPRESSION) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02794792* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02794792>.
14. Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01986881* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881>.
15. Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER®) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01179048 Other Study ID Numbers: EX2211-3748 2009-012201-19 (EudraCT Number) U1111-1113-7090 (Other Identifier: WHO) CTR20130003 (Other Identifier: CFDA)* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01179048>.
16. Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 6) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01720446 Other Study ID Numbers: NN9535-3744. 2012-002839-28 (EudraCT Number) U1111-1131-7227 (Other Identifier: WHO)* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01720446>
17. A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (PIONEER 6) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02692716. Other Study ID Numbers: NN9924-4221. 2015-003563-10 (EudraCT Number) U1111-1173-0750 (Other Identifier: WHO) NL56580.091.16 (Other Identifier: CCMO).*
18. Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With AVE0010 (Lixisenatide) (ELIXA). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01147250. Other Study ID Numbers: EFC11319. 2009-012852-26 (EudraCT Number) U1111-1116-5558 (Other Identifier: UTN)* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01147250>.
19. Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial (EXSCEL): A Trial To Evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment With Exenatide Once Weekly In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01144338 Other Study ID Numbers: D5551C00003. MB001-002 (Other Identifier: Bristol Myers Squibb) BCB109 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb)* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01144338>.

20. Hernandez AF, Green JB, Jannobamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
21. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydün L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanan F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
22. Salab HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, Mounsey JP, Stephen Greene J, McGuire DK, Lopes RD, Fudim M. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular and Kidney Outcomes – Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials Brief Title: SGLT2i. Cardiovascular and Kidney Outcomes. *Am Heart J*. 2020;233:86-91. Dec 29; 233:86-91. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.064>.
23. Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy (CREDENCE) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02065791*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065791>.
24. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease (Dapa-CKD) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03036150*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036150>.
25. Iorga RA, Bacalbasa N, Carsote M, Bratu OG, Stanescu AMA, Bungau S, Pantis C, Diaconu CC. Metabolic and cardiovascular benefits of GLP-1 agonists, besides the hypoglycemic effect (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2396-2400. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8714>.
26. Sheehan KH, Wahlberg EA, Gilbert MP. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgrad Med J*. 2020;96:156-161. doi:10.1136/postgradmedj-2019-1371.
27. Kristensen SL, Rurth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kuber L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776-785. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
28. Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakbonova TV, Gurevich VS, Kachkovsky MA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Malyshev PP, Pokrovsky SN, Sokolov AA, Sumarokov AB, Gornyakova NB, Obrezan AG, Shaposhnik II, Antsiferov MB, Ansheles AA, Aronov DM, Akhmedzhanov NM, Barbarash OL, Boytsov SA, Voevoda MI, Galstyan GR, Galyavich AS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Eregin SY, Karpov RS, Karpov Yu.A, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Nebieridze DV, Nedogoda SV, Oleinikov VE, Ragino YUI, Skibitsky VV, Smolenskaya OG, Filippov AE, Khalimov YuSh, Chazova IE, Shestakova MV, Yakushin SS. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision, 2020. Russian (Кухарчук ВВ, Езов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГГ, Бубнова МГ, Балакбонова ТВ, Гуревич ВС, Качковский МА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Мальшев ПП, Покровский СН, Соколов АА, Сумароклов АБ, Обрезаев ОЛ, Шопошник ИИ, Анциферов МБ, Аншелев АА, Аронов ДМ, Ахмеджанов НМ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Воевода МИ, Галстян ГР, Галывич АС, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Ерегин СЯ, Карпов РС, Карпов ЮА, Козиолова НА, Космачёва ЕД, Небиеридзе ДВ, Недогода СВ, Олейников ВЭ, Рагино ЮИ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Филиппов АЕ, Халимов ЮШ, Чазова ИЕ, Шестакова МВ, Якушин СС. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр, 2020).
29. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th ed, 2019. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып., доп. М., 2019). DOI: 10.14341/DM221S1.
30. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (DAPA-HF) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03036124*. Other Study ID Numbers: D1699C00001. 2016-003897-41 (EudraCT Number) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124>
31. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic beArT Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2020/08/28/16/12/emperor-reduced>
32. Scherntzner G, Shebadeh N, Ametov AS, Bazarova AV, Ebrabimi F, Fasching P, Jane A, Kempler P, Konrāde I, Lali NM, Mankovsky B, Martinka E, Rabeli D, Serafinceanu C, krba J, Tankova T, Visockienė Z. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:185.
33. Rattelman CR, Ciemins EL, Cuddeback JK. Update: Adoption of new therapies and guidelines in the management of patients with T2DM and CVD. 2019. <https://www.amga.org/AMGA/media/PDFs/About%20AMGA%20Family/Family/Foundation/CCR/Past%20Meetings/20191113.pdf>. Accessed 07 Oct 2020.
34. Bang C, Mortensen MB, Lauridsen KG, Bruun JM. Trends in antidiabetic drug utilization and expenditure in Denmark: A 22-year nationwide study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(2):167-172. DOI: 10.1111/dom.13877.

Роль молекул клеточной адгезии и антипролиферативного покрытия в развитии рестеноза коронарного стента

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0003

© В. В. Тишко¹, М. И. Шперлинг¹, А. С. Федоров², Д. И. Проскунов¹, Д. В. Аболмасов¹, К. М. Луцык¹, Е. Е. Кружалин¹, А. Н. Сербин¹, В. В. Тыренко¹, Е. В. Крюков¹

¹ ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования: Тишко Валерий Владимирович, Шперлинг Максим Игоревич, Федоров Артем Сергеевич, Проскунов Даниил Игоревич, Аболмасов Денис Валерьевич, Луцык Кирилл Михайлович, Кружалин Егор Евгеньевич, Сербин Александр Николаевич, Тыренко Вадим Витальевич, Крюков Евгений Владимирович. Роль молекул клеточной адгезии и антипролиферативного покрытия в развитии рестеноза коронарного стента. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;1(42):30–41. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0003

Абстракт

Молекулы адгезии играют важную роль в воспалении и в прогрессировании атеросклероза при ишемической болезни сердца. Эндотелиальная дисфункция и воспалительная реакция в месте имплантации стента имеют важное значение в формировании неоинтимальной гиперплазии. Молекулам клеточной адгезии отводится иницирующая роль в раннем воспалительном ответе на повреждение. Целью настоящего обзора явилось изучение данных литературы относительно роли молекул клеточной адгезии в развитии рестеноза внутри стента (РВС), а также возможностей антипролиферативного покрытия стента влиять на уровень данных молекул в раннем постимплантационном периоде коронарного стентирования. Совершенствование антипролиферативного покрытия стента в настоящее время является основным путем профилактики РВС. Применение нейтрализующих антител к молекулам клеточной адгезии в составе антипролиферативного покрытия стента или баллона может стать новой терапевтической стратегией, препятствующей формированию РВС и улучшающей прогноз как краткосрочных, так и долгосрочных результатов коронарного стентирования, однако исследования в данном направлении представлены единичными работами.

Ключевые слова: молекулы клеточной адгезии, чрескожное коронарное вмешательство, антипролиферативное покрытие стента, рестеноз внутри стента, ишемическая болезнь сердца.

The role of cell adhesion molecules and antiproliferative coating in the coronary stent restenosis

V. V. Tishko¹, M. I. Shperling¹, A. S. Fedorov², D. I. Proskunov¹, D. V. Abolmasov¹, K. M. Lutsyk¹, E. E. Kruzhalin¹, A. N. Serbin¹, V. V. Tyrenko¹, E. V. Kryukov¹

¹ S. M. Kirov Military medical academy, St. Petersburg, Russia

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Adhesion molecules play an important role in inflammation and in the progression of atherosclerosis in ischemic heart disease. Endothelial dysfunction and inflammatory response at the site of stent implantation are important in the formation of neointimal hyperplasia. Cell adhesion molecules play an initiating

role in the early inflammatory response to injury. The aim of this review was to study the literature data on the role of cell adhesion molecules in the development of in-stent restenosis (ISR), as well as the ability of antiproliferative stent coating to influence the level of these molecules in the early post-implantation period of coronary stenting. Improving the antiproliferative coverage of the stent is currently the main way to prevent ISR. The use of neutralizing antibodies to cell adhesion molecules as part of the antiproliferative coating of a stent or balloon may become a new therapeutic strategy that prevents the formation of ISR and improves the prognosis of both short-term and long-term results of coronary stenting, however, studies in this direction are presented by isolated works.

Keywords: cell adhesion molecules, percutaneous coronary intervention, antiproliferative stent coating, in-stent restenosis, ischemic heart disease.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной сердечно-сосудистой смертности больных во всем мире. Однако выбор оптимальной тактики лечения при ИБС является не менее трудной задачей, чем 10–20 лет назад, с учетом современных принципов доказательной медицины и фармакоэкономической составляющей.

Открытие и внедрение в практику эндоваскулярных технологий стало прорывом в лечении пациентов с ИБС. Расширение показаний к коронарному стентированию при осложненных формах коронарного атеросклероза (бифуркационное поражение, хронические окклюзии), а также при сопутствующей патологии (сахарный диабет) привело к прогрессивному росту имплантации стентов в коронарные артерии во всем мире. Вместе с тем значительным ограничением прогрессивного развития данного метода остается рост частоты рестеноза внутри стента (РВС). Во многом это обусловлено развивающимся ремоделированием и чрезмерной пролиферацией неоинтимы целевого сосуда в ответ на его повреждение при имплантации стента [1, 2]. Внедрение стентов с лекарственным покрытием (СЛП) способствовало более эффективному снижению гиперплазии неоинтимы за счет местной доставки терапевтических агентов [3]. Хотя их эффективность в ингибировании пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) неоспорима, частота ангиографического РВС остается высокой и колеблется в пределах от 10 до 40% [4]. Вместе с тем антипролиферативное покрытие стента способствует замедлению его реэндотелизации и может приводить к тромботическим осложнениям в отдаленном периоде после лечения [5, 6]. Всестороннее изучение процесса формирования РВС с акцентом на эндотелиальную функцию может способствовать улучшению исходов коронарного стентирования.

Концепции формирования эндотелиальной дисфункции и рестеноза внутри стента

Эндотелиальная дисфункция

В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают нарушение равновесия между образованием вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных веществ, которые синтезирует эндотелий – с другой [7].

«Травматическая» теория по Ross и Glomset утверждает, что начальным звеном патогенеза атеросклероза является повреждение эндотелиальной выстилки интимы артерий, вызванное вредными веществами (например, гипергомоцистеинемией, гипергликемией и др.) или изменением гемодинамики (например, нарушение кровотока при артериальной гипертензии) [8].

Другой концепцией развития эндотелиальной дисфункции, предложенной Furchgott и Zawadzki, является недостаточность продукции или биодоступности основного эндогенного вазодилататора – эндотелиального оксида азота (NO) [9].

Провоспалительная теория патогенеза эндотелиальной дисфункции рассматривает роль провоспалительных молекул (например, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли и эндотоксина), окисленных липопротеинов и конечных продуктов гликирования в активации эндотелия и изменении его генетической регуляции. Она подразумевает усиление экспрессии генов молекул адгезии (например, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1), межклеточная молекула адгезии 1 типа (ICAM-1), Р-селектин), хемокинов (например, моноцитарный хемотаксический протеин-1 и фракталкин) и протромботических медиаторов. Согласованное взаимодействие активированных эндотелиоцитов, ГМК, моноцитов и лимфоцитов приводит к формированию сложной системы

паракринной регуляции из цитокинов, факторов роста и активных форм кислорода в стенке сосуда, что способствует развитию и поддержанию хронического воспаления и прогрессированию атеросклеротического поражения [10, 12].

Повышение адгезивных свойств эндотелия за счет повышения экспрессии молекул клеточной адгезии играет важную роль в патогенезе дисфункции эндотелия и инициирует ранний воспалительный ответ на его повреждение [13]. Повышенный уровень определенных молекул клеточной адгезии (МКА) служит биомаркером воспалительного процесса при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и отражает эндотелиальную дисфункцию в целом. Так, в работе Turhan et al. уровни растворимых МКА (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) оказались значительно повышены у пациентов с заболеваниями коронарных артерий [14]. Однако на экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелия влияют и биомеханические стимулы, такие как турбулентный ток крови в артериях, вязкость крови и напряжение сдвига. В экспериментальных работах было установлено, что гемореологические нарушения оказывают влияние на промоторы патофизиологически значимых генов, таких как тромбоцитарный фактор роста, eNOS и VCAM-1, изменяя их транскрипцию, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [10, 15].

Рестеноз внутри стента

Под рестенозом внутри стента понимают уменьшение диаметра просвета сосуда после ангиопластики более чем на 50%. Несмотря на успехи в имплантации коронарных стентов, рестеноз остается наиболее частой причиной, ухудшающей исходы коронарной реваскуляризации миокарда [13, 16].

Основным патогенетическим механизмом рестеноза после операции чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с установкой стента является гиперплазия неоинтимы артерии в ответ на повреждение сосудистой стенки. Пролиферация, миграция и активация ГМК сосудов возникают после повреждения сосуда механическим растяжением, разрыва внутренней эластической мембраны и расслоения меди. Хроническое напряжение стенки артерии и травматизация интимы самим стентом стимулируют воспаление и миграцию гладкомышечных клеток из меди и миофибробластов из адвентиции в интиму сосуда [17, 18].

Однако регенерация эндотелия неоинтимы не полноценна, что ведет к чрезмерному поглощению циркулирующих липидов и развитию атеросклеротических бляшек в формирующейся неоинтими – неоатеросклерозу. Гипотетически считается, что неоатеросклероз может являться одной из причин поздней несостоятельности стента (т.е. отсроченного рестеноза или позднего тромбоза стента) [18].

Помимо пролиферации неоинтимы, в патогенезе РВС могут играть значимую роль такие

механизмы, как ремоделирование и эластический возврат. Последний происходит за счет упругости внутренней и внешней эластических мембран эпикардиальных коронарных артерий, уменьшающих диаметр сосуда до 50% после раздувания баллона [19]. Ремоделирование сосудов – сложный процесс, включающий реакцию меди и адвентиции на травму. После ЧКВ оно связано с утолщением адвентиции и сокращением рубца в результате замены гиалуроновой кислоты на коллаген во внеклеточном матриксе [20].

Роль молекул клеточной адгезии в развитии рестеноза внутри стента

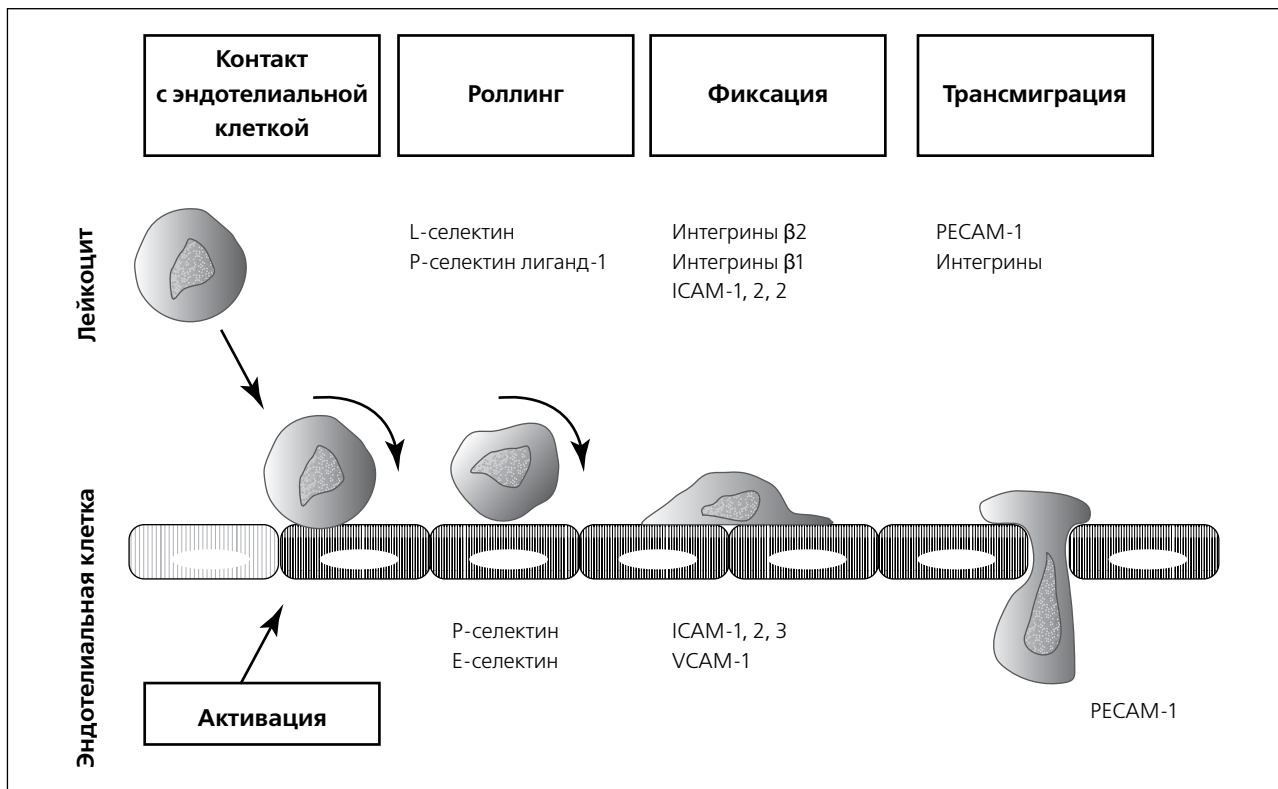
Ведущую роль в прогрессирующем росте неоинтимы после процедуры ЧКВ, как было сказано выше, играет эндотелиальная дисфункция. Во-первых, стентирование провоцирует повышение образования активных форм кислорода, снижение доступности и синтеза NO в результате воспаления и ослабление эндотелийзависимой вазодилатации [21–22]. Оксид азота снижает количество VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина посредством снижения активации транскрипционного фактора NF-κB (ядерный фактор «каппа-би») [23]. При недостаточности же NO повышается синтез молекул клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1, E-селектин), играющих ключевую роль в инициации воспаления за счет участия в процессах миграции лейкоцитов через эндотелий сосудов [21]. Во-вторых, механический стресс в результате растяжения стентом стенки сосуда провоцирует выброс ростовых факторов (VEGF, FGF), которые в дальнейшем опосредуют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток в зону имплантации стента [24]. В-третьих, турбулентный характер кровотока в области стента, который может сохраняться до нескольких месяцев, приводит к активации транскрипции фактора NF-κB, который отвечает за воспаление, дифференцировку и пролиферацию клеток во многом за счет увеличения синтеза молекул клеточной адгезии [21, 24].

Ключевую роль в развитии воспаления после стентирования играют тромбоциты и лейкоциты. Взаимодействие тромбоцитарных клеток с нейтрофилами и моноцитами приводит к активации процессов их миграции через эндотелий [25]. Тромбоциты активируются посредством связывания с эндотелием, в результате чего повышается количество как молекул адгезии (P-селектин), так и провоспалительных факторов (интерлейкин-1β). Синтез ИЛ-1β тромбоцитами приводит к активации эндотелиальных клеток (ЭК), в результате чего возрастает секреция хемоаттрактантов, ICAM-1, происходит активация NF-κB. Все это приводит к активации лейкоцитов и их адгезии в месте повреждения и последующей миграции через слой эндотелиальных клеток [26]. Клетки, привлеченные в очаг воспаления (тромбоциты и лейкоциты), выделяют ростовые факторы, которые стимулируют миграцию ГМК в место формирования неоинтимы,

а также способствуют активному синтезу экстрацеллюлярного матрикса последними, что составляет основу неинтимальной гиперплазии [27, 28] (рис. 1).

Селектины – это группа мембранных гликопротеинов, экспрессируемых на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Существует 3 типа селектинов: P-селектин,

Рисунок 1. Роль молекул клеточной адгезии в развитии воспаления в сосудистой стенке (по S. Blankenberg в редакции авторов [29])



Примечания: ICAM – межклеточная молекула адгезии, PECAM – молекула адгезии тромбоцитов и эндотелия, VCAM – молекула адгезии сосудистого эндотелия.

расположенный на тромбоцитах и ЭК, L-селектин, находящийся на всех лейкоцитах, и E-селектин, который обнаруживают только на ЭК [27].

Селектины опосредуют роллинг лейкоцитов по эндотелию, в то время как интегрины отвечают за их плотную адгезию. Они создают слабые связи между активированным эндотелием и лейкоцитами, которые стимулируют сигнальные пути, повышающие аффинность рецепторов к интегринам эндотелиальных клеток [28, 30]. Роллинг лейкоцитов опосредован взаимодействием моноцитарного L-селектина и эндотелиальных P и E селектинов с PSGL1 (P-selectin glycoprotein ligand-1 – гликопротеиновый лиганд P-селектина-1), CD44 (рецептор лимфоцитов, лиганд для P- и E-селектинов), ESL1 (E-selectin ligand 1 – лиганд E-селектина-1) [26].

Молекулы адгезии необходимы для проникновения лейкоцитов (через межклеточные контакты) в субэндотелиальный слой сосудистой стенки. Также они реализуют передачу сигналов, ведущих к активации эндотелиоцитов. Некоторые из этих сигналов, опосредованных PECAM-1, ICAM-1, VCAM-1, вероятно, отвечают за повреждение межклеточных контактов [28].

Обнаружение повышенной экспрессии ICAM-1 и VCAM-1 в области неоваскуляризации бляшки и повышенного содержания макрофагов и Т-клеток в этих местах позволяет предположить наличие роли данных молекул адгезии в процессах неоваскуляризации [31]. В представленной ниже таблице 1 приведена характеристика основных МКА, участвующих в патогенезе развития РВС.

Краткая эволюция методов чрескожного коронарного вмешательства и роль антипролиферативного покрытия стента

Первая процедура ангиопластики была предложена Чарльзом Теодором Доттером и Мелвином П. Джадкинсом в 1964 году. В 1977 году Андреас Грюнциг выполнил первую баллонную ангиопластику (БАП) [36]. Это был революционный подход, но при этом он имел и собственные недостатки, такие как возникновение острой окклюзии сосуда и рестеноза в ранние сроки после БАП [37]. Это послужило толчком к изобретению коронарного стента. Пуэль и Сигварт в 1986 г. впервые применили саморасширяющийся голOMETаллический

Таблица 1. Роль основных молекул клеточной адгезии в развитии РВС

Молекулы клеточной адгезии	Место нахождения	Факторы, влияющие на экспрессию	Функции
P-селектин	Тромбоциты (альфа-гранулы) Эндотелиальные клетки (тельца Вейбеля-Паладе) [27]	Активация тромбоцитов [26]	Активация лейкоцитов, мобилизация интегринов, индукция воспаления и тромбоза, образование агрегатов с моноцитами и нейтрофилами [29, 32]
E-селектин	Эндотелиальные клетки [27]	ИЛ-1 β , ФНО- α (фактор некроза опухоли α)	Медленный роллинг лейкоцитов по эндотелию и его переход в плотную адгезию [33]
L-селектин	Полиморфно-ядерные лейкоциты, лимфоциты [34]	Активация лейкоцитов [33]	Первичный захват лейкоцитов эндотелиальными клетками и вторичный захват друг другом [31]
ICAM-1	Эндотелиальные клетки [35]	ФНО- α , ИЛ-1 β	Плотная адгезия лейкоцитов к эндотелию для дальнейшей экстравазации [28]. Фосфорилирование белков цитоскелета эндотелиальных клеток [29]
VCAM-1	Активированные эндотелиальные клетки [35]	ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4	Повышение синтеза эндотелиальными клетками активных форм кислорода. Изменение формы эндотелиальных клеток для облегчения лейкоцитарной миграции [28]
PECAM-1	Межклеточные контакты эндотелиоцитов [31]	Присутствует постоянно	Стимуляция синтеза ICAM-1 в ответ на турбулентный кровоток. Участие в диапедезе лейкоцитов. Повышение аффинности интегринов эозинофилов к VCAM-1. Активация интегринов эндотелиальных клеток [28]

Примечания: VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа; ICAM-1 – межклеточная молекула адгезии 1 типа; PECAM-1 – молекула адгезии тромбоцитов и эндотелия 1 типа; ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа; ИЛ – интерлейкин.

стент (ГМС), способный служить каркасом, который предотвращает острую диссекцию сосуда и последующее развитие тромбоза на фоне антиагрегантной терапии, а также уменьшение частоты рестенозов [38].

Появление ГМС и антиагрегантной терапии значительно снизило количество тромбозов в постимплантационном периоде коронарного стентирования. В то же время частота РВС оставалась на очень высоком уровне и достигала 30–50% [39–41].

Появление СЛП стало следующим этапом в борьбе за улучшение исходов реваскуляризации миокарда при коронарном стентировании [42]. В настоящее время основными субстанциями, включаемыми в лекарственное (антипролиферативное) покрытие стента, являются представители группы лимусов, а также паклитаксел.

Основной механизм антипролиферативного действия паклитаксела заключается преимущественно в его действии непосредственно на ГМК. Паклитаксел связывается с субъединицей β -тубулина микротрубочек, препятствуя их расхождению, и тем самым подавляет репликацию ГМК в G0 – G1 и в митотических фазах клеточного цикла [43].

Клеточные и молекулярные механизмы, посредством которых сиролimus как основной представитель группы лимусов оказывает свое клиническое действие, до конца не изучены. Сиролimus может непосредственно подавлять чрезмерную пролиферацию ГМК после травматизации вследствие имплантации стента. Это объясняется тем, что сиролimus индуцирует остановку клеточного цикла за счет связывания с цитозольным иммунофилин- FK506-связывающим белком 12 (FKBP12). Это приводит к ингибированию мишени рапамицина

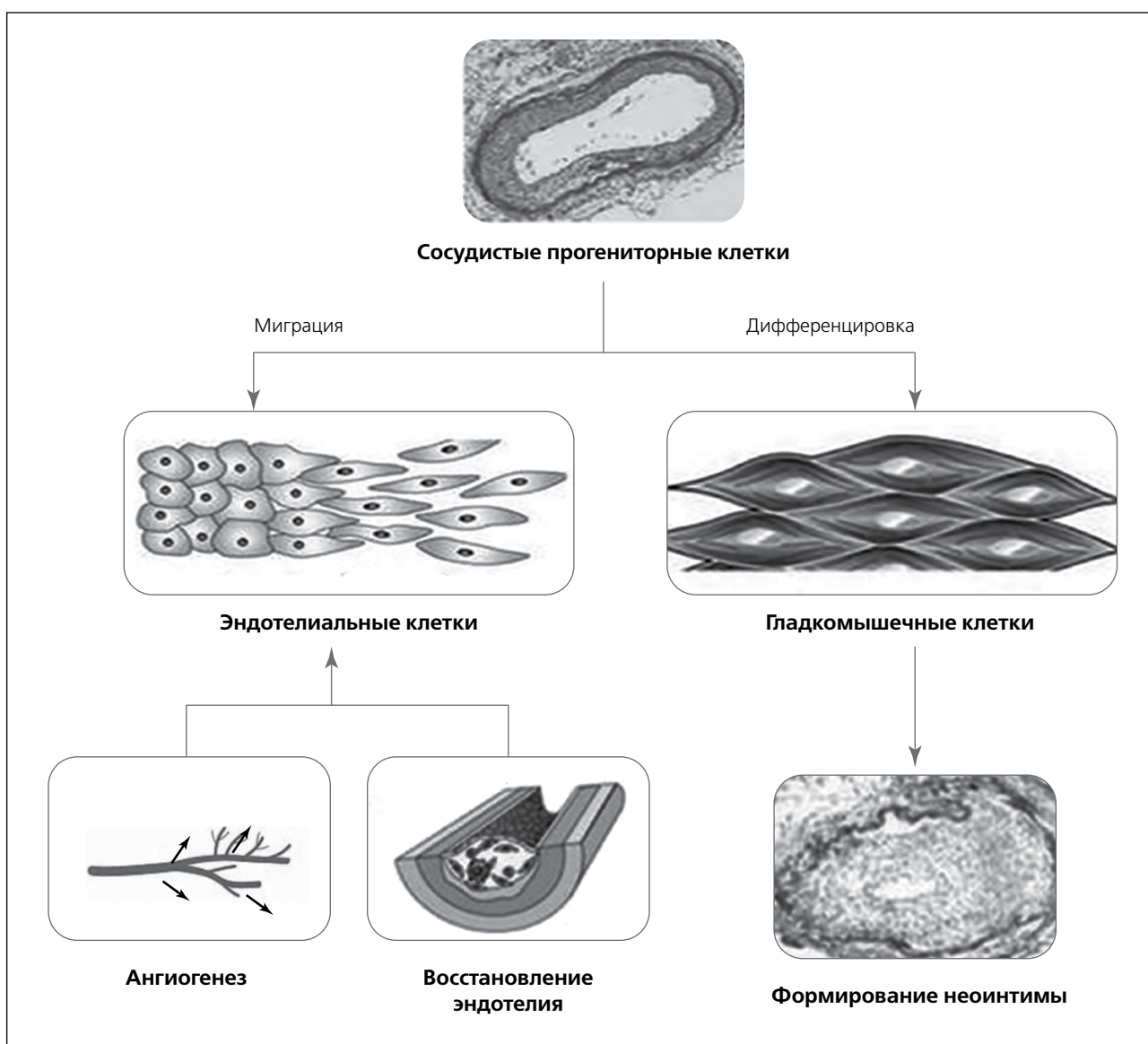
для млекопитающих (mTOR). Вследствие этого предотвращается деградация ингибитора циклин-зависимой киназы p27kip, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G1 и предотвращению пролиферации и миграции ГМК (рис. 2) [44].

Помимо непосредственного влияния сиролимуса на пролиферацию ГМК данный препарат оказывает супрессивное действие на клетки-предшественники эндотелиоцитов и ГМК. В эксперименте *in vivo* сиролимус ингибировал накопление и дифференцировку сосудистых клеток-предшественников (КП) из костного мозга и моноцитов в неоинтиму [45]. Доказано, что сосудистые клетки-предшественники костного мозга (BMSC) дифференцируются как в КП эндотелиоцитов, так и в КП-ГМК [46]. Этим объясняется негативный эффект сиролимуса на восстановление эндотелия после травматизации: угнетение BMSC приводит, с одной стороны, к угнетению КП-ГМК, что снижает рост неоинтимы, а с другой

стороны – к угнетению КП эндотелиоцитов, что в свою очередь замедляет реэндотелизацию [47]. Это было доказано как при применении сиролимуса в большой концентрации (*in vitro*), так и при малой (*in vivo*) при системном применении у крыс после травматизации бедренных артерий: и в том и в другом случае наблюдалось значительное ухудшение реэндотелизации [44].

В качестве третьего механизма действия препаратов данной группы рассматривается их влияние на адгезионную способность лейкоцитов. В работе Daniel et al. сиролимус дозозависимо ослаблял адгезию лейкоцитов (CD45+) и КМ клеток-предшественников (CD34+) к стимулированным (посредством ФНО- α) ЭК *in vitro* [44]. Главным образом это объясняется влиянием препарата на молекулы клеточной адгезии: сиролимус предотвращал ФНО- α -опосредованную экспрессию VCAM-1 в ЭК через ингибирование

Рисунок 2. Роль сосудистых прогениторных клеток в реэндотелизации, ангиогенезе и образовании неоинтимы (по Y. Xie в редакции авторов [46])



mTOR-сигнального комплекса, что в последствии приводило к снижению лейкоцитарной инфильтрации в гломерулярных сосудах мышей [48]. В то же время преинкубация ЭК с нейтрализующими антителами к ICAM-1 (40 мкг/мл) или VCAM-1 (40 мкг/мл) была эффективной в снижении адгезии лейкоцитов (CD45+) к активированной ЭК, что отражает прямую связь между МА и адгезионной способностью лейкоцитов [44].

Эти данные свидетельствуют о возможности применения нейтрализующих антител к молекулам адгезии в качестве новой стратегии, препятствующей формированию РВС. Так, в исследовании Kollum et al. процедура стентирования бедренных артерий у крыс сопровождалась значительным снижением содержания фактора роста фибробластов в стентированных артериях при введении раствора, содержащего антитело к ICAM-1, по сравнению с группой контроля [49]. В похожем эксперименте травмирование брюшной аорты у мышей сопровождалось увеличением sICAM-1, sVCAM-1 на 14 день в группе контроля, в то время как применение анти-VCAM-1 не приводило к росту количества данных молекул адгезии в поврежденных сосудах [50].

На сегодняшний день можно выделить 3 наиболее изученные группы стентов, предназначенных для установки в пораженные коронарные артерии: ГМС, СЛП 1 поколения (из нержавеющей стали с лекарственными покрытиями в виде сиролимуса или паклитаксела) и СЛП 2 поколения (из сплавов платина-хром, кобальт-хром с лекарственными покрытиями в виде эверолимуса и зотаролимуса). Применение новых сплавов для изготовления СЛП 2 поколения позволило уменьшить толщину каркаса,

что увеличило проникающую способность стента в труднодоступные ответвления коронарного русла, а также снизило травматизацию стенки сосуда [49].

Данные преимущества обуславливают уменьшение частоты развития основных осложнений после процедуры ЧКВ. Вместе с тем, как следует из данных, представленных в таблицах 2 и 3, частота РВС остается достаточно высокой, особенно в группе наблюдения от 1 года до 5 лет.

Влияние коронарного стентирования на уровень молекул клеточной адгезии

Голометаллические стенты

Непосредственный контакт между нержавеющей сталью и эндотелием приводит к усилению экспрессии генов эндотелиальных клеток, инициирует их дальнейшую активацию и индукцию воспаления [50]. В исследовании Punched M. et al. влияние голометаллического стента было смоделировано с помощью использования тканеинженерной модели коронарной артерии с использованием медицинского силикона и дальнейшего стентирования типичным РВС. Данная модель позволяла имитировать механические свойства и воссоздать типичное биомолекулярное микроокружение. Установка стента сопровождалась значительным увеличением E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 *in vitro* спустя 24 часа после имплантирования стента [51]. Схожая картина наблюдалась и в исследовании Shimizu N et al. в эксперименте *in vivo* на свиньях, где уровни ICAM-1 и VCAM-1 были повышены на 1, 2 и 4 неделях (иммуногистохимический анализ) после стентирования по сравнению с группой контроля

Таблица 2. Средняя частота РВС и ТВС при использовании ГМС и СЛП 1 и 2 поколения, по данным краткосрочных наблюдений (до 1 года) после стентирования [4]

Действующее вещество	Материал каркаса	Материал полимера	Частота РВС, % (ДИ 95%)	Частота ТВС, % (ДИ 95%)
Голометаллические стенты			15,76% (13,83–17,46)	0,18% (0,00–1,35)
Стенты с лекарственным покрытием				
Сиролимус	Нержавеющая сталь	Поли (этиленковинилацетат) и поли (н-бутилметакрилат)	4,11% (3,38–4,91)	0,14 (0,00–1,01)
Паклитаксел	Нержавеющая сталь	Поли (стирол-бисобутилен-стирол)	7,37% (5,99–8,86)	0,17 (0,00–1,31)
Эверолимус	Кобальт-хром	Кополимер винилиденфторид и гексафторпропилен	4,44% (3,28–5,92)	0,08 (0,00–0,63)
	Платина-хром			
Зотаролимус	Кобальт-хром	BioLinx® смесь C10 и C19 полимер с поливинилпирролидиноном	7,60% (5,54–10,33)	0,19% (0,00–1,60)

Примечания: ГМС – голометаллический стент, ДИ – доверительный интервал, РВС – рестеноз внутри стента, СЛП – стент с лекарственным покрытием, ТВС – тромбоз внутри стента.

Таблица 3. Средняя частота РВС и ТВС (на 1000 пациенто-лет*) при использовании ГМС и СЛП 1 и 2 поколения, по данным долгосрочных наблюдений (от 1 до 5 лет) после стентирования [4]

Действующее вещество	Материал каркаса	Материал полимера	Частота РВС, % (ДИ 95%)	Частота ТВС, % (ДИ 95%)
Голометаллические стенты			89,42 (82,88–96)	9,85 (8,09–11,82)
Стенты с лекарственным покрытием				
Сиролимус	Нержавеющая сталь	Поли (этиленковинилацетат) и поли (н-бутилметакрилат)	35,15 (30,71–39,84)	8,57 (6,86–10,57)
Паклитаксел	Нержавеющая сталь	Поли (стирол-бисобутилен-стирол)	54,30 (46,92–62,09)	11,65 (8,89–14,92)
Эверолимус	Кобальт-хром	Кополимер винилиденфторид и гексафторпропилен	34,40 (27,49–42,38)	5,09 (3,47–7,29)
	Платина-хром			
Зотаролимус	Кобальт-хром	BioLinx® смесь С10 и С19 полимер с поливинил пирролидиноном	54,54 (42,86–68,71)	8,96 (5,67–13,36)

Примечания: ГМС – голометаллический стент, ДИ – доверительный интервал, РВС – рестеноз внутри стента, СЛП – стент с лекарственным покрытием, ТВС – тромбоз внутри стента.

[52]. Также sP-селектины, ICAM-1 и VCAM-1 были повышены через 24 часа в крови пациентов после стентирования ГМС [53].

Литературные данные относительно влияния коронарного стентирования на уровень молекул клеточной адгезии противоречивы. В исследовании McNair et al. концентрация sVCAM-1 в сыворотке до и после процедуры стентирования коронарных артерий не различалась вне зависимости от дальнейшего развития РВС [54]. В исследовании Wexberg et al. концентрация sVCAM-1 и sP-селективов также значительно не отличалась от исходных значений (контрольные точки: 6 ч, 12 ч, 24 ч, 1 мес, 6 мес) [55]. В другом исследовании было выявлено статистически значимое увеличение концентрации sVCAM-1, в то время как концентрация sICAM-1 в плазме оставалась неизменной по сравнению с исходными значениями [56]. Однако эти данные не совпадают с рядом других исследований. Так, в исследовании Inoue T. et al. было выявлено статистически значимое увеличение плазменных концентраций sICAM-1, sE-, sL-селективов после стентирования [53].

Сама процедура стентирования приводит к повышению концентрации sE-селектина, циркулирующих эндотелиоцитов и фактора Виллебранда (vWF) [57]. Полученные данные противоречат исследованию Munk et al. в котором процедура стентирования сопровождалась повышением концентрации VCAM-1 и, наоборот, снижением E-селектина [58]. Разнонаправленный характер изменений авторы связывают с различной регуляцией экспрессии генов VCAM-1 и E-селектина, что также может свидетельствовать о наличии развивающейся эндотелиальной дисфункции.

Стенты с лекарственным покрытием

Сиролимус

Среди СЛП первого поколения доминирующую роль в качестве антирестенозирующего агента занимает сиролимус. Исследования большинства авторов, направленные на изучение влияния данных стентов на развитие дисфункции эндотелия, сводятся к единой концепции: СЛП снижают скорость формирования неоинтимы и пролиферации ГМК, но вместе с этим ведущим недостатком является замедленная реэндотелизация после процедуры ЧКВ. Это приводит к более низкому росту концентрации основных МКА по сравнению с ГМС в начальном периоде после ЧКВ, что подтверждено рядом исследований как *in vitro*, так и *in vivo*: в эксперименте на мышах (травмирование бедренной артерии с дальнейшим введением сиролимуса 2 мг/кг интраперитонеально на протяжении 14 дней) показано снижение концентрации sICAM-1, sVCAM-1 спустя 14 дней (2 часа от последней инъекции) по сравнению с группой контроля как *in vitro*, так и *in vivo* [44]. Также было обнаружено снижение экспрессии ICAM-1, VCAM-1 и sP-селектина при ингибировании mTOR рапамицином (сиролимусом) *in vitro* [59]. В *in vitro/ex vivo* исследовании Voisard R. et al. ФНО- α -индуцированная экспрессия ICAM-1 была значительно ингибирована сиролимусом как в эндотелиальных, так и в гладкомышечных клетках на 21 и 56 дни после преинкубации с сиролимусом в течение 21 дня [60]. Сиролимус через ингибирование mTOR-сигнального комплекса (mammalian target of rapamycin) mTORC2 предотвращал ФНО- α -опосредованную индукцию VCAM-1 в ЭК, что в последствии приводило к снижению лейкоцитарной

инфильтрации в гломерулярных сосудах мышей [48]. Исходя из этих данных можно сделать вывод о супрессивном действии самого препарата (в данном случае – сиролимуса) на концентрацию МКА.

Однако долгосрочное влияние сиролимуса на концентрацию МКА в исследованиях на людях до сих пор однозначно не определено. Так, в работе Marketou et al. применение стентов с сиролимусом приводило сначала к снижению концентрации sP-селектина в плазме по сравнению с ГМС (спустя 24 и 48 часов после процедуры ЧКВ), однако через 6 месяцев наблюдалась уже тенденция к росту данной МКА, что косвенно может свидетельствовать о замедленной реэндотелизации после использования стентов с сиролимусом [61]. При этом в другом исследовании прекращение перорального приема сиролимуса спустя 28 дней после стентирования сопровождалось повышением уровня sP-селектина еще через 4 недели, что, в свою очередь, выводит на доминирующую роль супрессивный эффект сиролимуса на уровень этого маркера [62].

Паклитаксел

Исследования ряда авторов позволяют предположить, что влияние паклитаксела на МКА не столь однозначно. В одном из исследований были выявлены большая экспрессия P-селектина и увеличенное образование тромбоцитарно-моноцитарных комплексов в группе паклитаксела при сравнении с ГМС как *in vitro*, так и *in vivo* [63].

Рядом исследований было доказано различие ингибирующих механизмов и клинических исходов между стентами первого поколения. В рандомизированном клиническом исследовании было показано увеличение частоты сердечно-сосудистых событий, а также более выраженный клинический и ангиографический рестеноз в группе применения стентов с паклитакселом по сравнению с группой пациентов, которым имплантировались сиролимуссодержащие стенты [64]. Этот факт можно объяснить и с точки зрения влияния данных стентов на экспрессию МКА, отражая более выраженный супрессивный эффект сиролимуса. Так, при стентировании коронарных артерий в эксперименте на животных было выявлено более выраженное снижение концентрации VCAM-1 в группе сиролимуса по сравнению с паклитакселом и ГМС, что свидетельствует о более выраженном противовоспалительном и антирестенозирующем эффекте стентов с сиролимусом [65]. Напротив, в исследовании Yano H. et al. не было выявлено значимых различий в уровне sVCAM-1, sICAM-1 сразу после стентирования и спустя 9 месяцев между группами сиролимуса и паклитаксела среди пациентов, находящихся на гемодиализе [66].

Эверолимус, зотаролимус

Стенты с АПП 2 поколения (покрытые зотаролимусом, эверолимусом) также оказывают более выраженный супрессивный эффект на экспрессию

генов молекул адгезии, чем стенты 1 поколения, покрытые паклитакселом. Так, в исследовании Steinfeld et al., ФНО- α -индуцированная экспрессия VCAM-1, ICAM-1, E-селектина была значительно ингибирована при использовании зотаролимуса, в то время как паклитаксел не оказывал существенного влияния на экспрессию генов данных молекул адгезии [67]. Данное предположение справедливо также и для эверолимуса: ослабляя активацию эндотелиальных клеток посредством супрессии NF- κ B, эверолимус частично инактивирует таким образом эндотелиоциты и, как следствие, снижает экспрессию E-селектина и VCAM-1 [68]. Этот факт доказан в прямом сравнении ГМС и стентов с эверолимусом: в исследовании Szuk T. et al. спустя 1 месяц после стентирования концентрация E-селектина и VCAM-1 была значительно выше в группе ГМС, как и процент рестеноза спустя 6 месяцев [69]. Тем не менее нами не было найдено исследований, направленных на прямое сравнение влияния сиролимуса и эверолимуса на МКА, ввиду чего нельзя говорить об однозначно более выраженном эффекте последнего. Прямое сравнение влияния стентов, покрытых эверолимусом и зотаролимусом, на экспрессию гена VCAM-1 значимых различий не выявило [70].

Заключение

Прогрессивный рост коронарных имплантаций стентов в мире и в нашей стране сопровождается увеличением частоты РВС, что является значительным ограничением развития ЧКВ. Прогнозирование и профилактика РВС является перспективным направлением, нацеленным на индивидуально подобранное оптимальное интервенционное и консервативное сопровождение пациентов после реваскуляризации миокарда, основанное на мультидисциплинарном подходе кардиокоманды специалистов с учетом клинико-anamnestических, лабораторных, ангиографических и процедуральных факторов.

Одним из главных направлений поиска решения проблемы РВС является всестороннее изучение механизмов развития данного состояния, в частности роли эндотелиальной дисфункции. Главной задачей приведенного обзора являлось рассмотрение роли молекул клеточной адгезии и антипролиферативного покрытия стента в формировании РВС. Приведена краткая историческая справка и характеристика основных видов коронарных стентов. Показано, что стенты с лекарственным покрытием из группы лимусов обладают более выраженным супрессивным действием на экспрессию молекул адгезии по сравнению со стентами, покрытыми паклитакселом, а также с ГМС. Однако влияние ГМС и СЛП на концентрацию молекул адгезии в исследованиях *in vivo* до сих пор однозначно не определено, что требует более глубокого изучения в этом направлении.

В данном обзоре показано, что молекулы клеточной адгезии выступают ранним иницирующим звеном в имеющей место эндотелиальной дисфункции, запускающим каскад иммунновоспалительных реакций, приводящих к РВС. По нашему мнению, применение нейтрализующих антител к молекулам клеточной адгезии в составе антипролиферативного покрытия стента или баллона может стать новой терапевтической стратегией, препятствующей формированию РВС и улучшающей прогноз как краткосрочных, так и долгосрочных результатов коронарного стентирования. Для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие научно-клинические исследования, направленные

на изучение патофизиологических механизмов формирования рестеноза при имплантации различных видов имплантируемых коронарных стентов в целях поиска путей его профилактики и лечения.

Финансовая поддержка и конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и дополнительных источников финансирования.

Список литературы

1. Post MJ, Borst C, Kuntz RE. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty: A study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation*. 1994;89(6):2816-2821.
2. Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB, Schatz RA, Penn I, Nobuyoshi M, Moses J, Hirshfeld J, Heuser R, Baim D, Cleman M, Brinker J, Gebhardt S, Goldberg S. Efficacy of Coronary Stenting Versus Balloon Angioplasty in Small Coronary Arteries. This study was supported in part by a grant from Johnson & Johnson Interventional Systems, Inc. Warren, New Jersey. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(2):307-311.
3. Wessely R, Schumig A, Kastrati A. Sirolimus and paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents: Similar but different. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):708-714.
4. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato J M, Feit F, Bhatt L D, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125(23):2873-2891.
5. Virmani R, Farb A, Guagliumi G, Kolodgie FD. Drug-eluting stents: Caution and concerns for long-term outcome. *Coron Artery Dis*. 2004;15(6):313-318.
6. van Beusekom HM, Saia F, Zindler JD, Lemos PA, Swager-Ten Hoor SL, van Leeuwen MA, de Feijter PJ, Serruys PW, van der Giessen WJ. Drug-eluting stents show delayed healing: paclitaxel more pronounced than sirolimus. *Eur Heart J*. 2007;28(8):974-979.
7. Melnikova YuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(4):659-665. Russian (Мельникова ЮС, Макарова ТП. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(4):659-665).
8. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1976;295(7):369-377.
9. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-376.
10. Gimbrone MA, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36.
11. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126.
12. Hansson GK, Libby and P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(7):508-519.
13. Kozlov KL, Paltseva EM, Polyakova VO, Tishko VV. Arterial restenosis. *Molecular Biomedical Aspects*. 2017;271. Russian (Козлов КЛ, Пальцева ЕМ, Полякова ВО, Тишко ВВ. Артериальный рестеноз. Молекулярно-биомедицинские аспекты. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 271 с.).
14. Turban H, Erbay AR, Yasar AS, Aksoy Y, Bicer A, Yetkin G, Yetkin E. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis*. 2005;16(1):45-50.
15. Gimbrone MAJ, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest*. 1997;99(8):1809-1813.
16. Stoney RJ, String ST. Recurrent carotid stenosis. *Surgery*. 1976;80(6):705-710.
17. Buccheri D, Piraino D, Andolina G, Cortese and B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis*. 2016;8(10):E1150-E1162.
18. Omeb DJ, Sblofmitz E. Restenosis. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545139>.

19. Inoue T, Node K. Molecular basis of restenosis and novel issues of drug-eluting stents. *Circ J*. 2009;73(4):615–621.
20. Weintraub WS. The pathophysiology and burden of restenosis. *Am J Cardiol*. 2007;100(5A):3K–9K.
21. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983–1992.
22. Gallo G, Pierelli G, Forte M, Coluccia R, Volpe M, Rubattu S. Role of oxidative stress in the process of vascular remodeling following coronary revascularization. *Int J Cardiol*. 2018;268:27–33.
23. Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest*. 2013;123(2):540–541.
24. Gori T. Endothelial Function: A Short Guide for the Interventional Cardiologist. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3838.
25. Inoue T, Croce K, Morooka T, Sakuma M, Node K, Simon D. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(10):1057–1066.
26. van Gils JM, Zwaginga JJ, Hordijk PL. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *J Leukoc Biol*. 2009;85(2):195–204.
27. Incalza MA, Oria RD, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018;100:1–19.
28. Cook-Mills JM, Deem TL. Active participation of endothelial cells in inflammation. *J Leukoc Biol*. 2005;77(4):487–495.
29. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003;170(2):191–203.
30. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol J Leukoc Biol. Scand*. 2001;173(1):35–43.
31. Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(11):2292–2301.
32. Wang K, Zhou X, Zhou Z, Mal N, Fan L, Zhang M, Lincoff MA, Plow EF, Topol EJ, Penn MS. Platelet, Not Endothelial, P-Selectin Is Required for Neointimal Formation After Vascular Injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1584–1589.
33. Eriksson EE, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo. *J Exp*. 2001;194(2):205–218.
34. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J*. 1994;8(8):504–512.
35. Couffinbal T, Duplaa C, Moreau C, Lamaziere JM, Bonnet J. Regulation of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1994;74(2):225–234.
36. Kayssi A, Al-Jundi W, Papia G, Kucey DS, Forbes T, Rajan DK, Neville R, Dueck AD. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis of the femoropopliteal arteries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD012510.
37. Gruntzig AR, Senning E, Siegenthaler WE. Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. *N. Engl. J. Med*. 1979;301(2): 61–68.
38. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty. *N Engl J Med*. 1987;316(12):701–706.
39. Brancati M, Burzotta F, Trani C, Leonzi O, Cuccia C, Crea F. Coronary stents and vascular response to implantation: literature review. *Pragmatic Obs Res*. 2017;8:137–148.
40. Schampaert E, Cohen EA, Schlyter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, Kuntz RE, Popma JJ, C-SIRIUS Investigators. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1110–1115.
41. Lee MS, Banka G. In-stent Restenosis. *Interv. Cardiol Clin*. 2016;5(2):211–220.
42. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001;103(2):192–195.
43. Stefanini GG, Holmes DR. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2013;368(3):254–265.
44. Daniel JM, Dutzmann J, Brunsch H, Bauersachs J, Braun-Dullaeus R, Sedding DG. Systemic application of sirolimus prevents neointima formation not via a direct anti-proliferative effect but via its anti-inflammatory properties. *Int J Cardiol*. 2017;238:79–91.
45. Fukuda D, Sata M, Tanaka K, Nagai R. Potent inhibitory effect of sirolimus on circulating vascular progenitor cells. *Circulation*. 2005;111(7):926–931.
46. Xie Y, Fan Y, Xu Q. Vascular Regeneration by Stem/Progenitor Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(5):e33–e40. Doi:10.1161/ATVBAHA.116.307303.
47. Luigi De Maria G, Porto I, Burzotta F, Brancati MF, Trani C, Pirozzolo G, Leone AM, Niccoli G, Prati F, Crea F. Dual role of circulating endothelial progenitor cells in stent struts endothelialisation and neointimal regrowth: a substudy of the IN-PACT CORO trial. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2015;16(1):20–26.
48. Wang C, Qin L, Manes TD, Kirkiles-Smith NC, Tellides G, Pober JS. Rapamycin antagonizes TNF induction of VCAM-1 on endothelial cells by inhibiting mTORC2. *J Exp Med*. 2014;211(3):395–404.
49. Kollum M, Hoefler I, Schreiber R, Bode C, Hebrlein C. Systemic application of anti-ICAM-1 monoclonal antibodies to prevent restenosis in rabbits: An anti-inflammatory strategy. *Coron Artery Dis*. 2007;18(2):117–123.
50. Suzuki J, Izawa A, Isobe M. Anti-vascular cell adhesion molecule-1 and anti-very late antigen-4 monoclonal antibodies inhibit neointimal hyperplasia in the murine model of arterial injury. *Acta Cardiol*. 2004;59(2):147–152.

51. Daemen J, Simoons ML, Wijns W, et al. ESC Forum on Drug Eluting Stents European Heart House, Nice, 27-28 September 2007. *Eur Heart J.* 2009;30(2):152-161.
52. McLucas E, Moran MT, Rochev Y, Carroll WM, Smith TJ. An investigation into the effect of surface roughness of stainless steel on human umbilical vein endothelial cell gene expression. *Endothelium.* 2006;13(1):35-41.
53. Punchedard MA, O'Carbbaill ED, Mackle JN, McHugh PE, Smith TJ, Stenson-Cox C, Barron V. Evaluation of human endothelial cells post stent deployment in a cardiovascular simulator in vitro. *Ann. Biomed. Eng.* 2009;37(7):1322-1330.
54. Shimizu N, Suzuki H, Wakabayashi K, Iso Y, Shibata M, Yorozuya M, Katagiri T, Takeyama Y. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in the pig coronary artery injury model: comparison of plain old balloon angioplasty and stent implantation. *J Cardiol.* 2004;43(3):131-139.
55. Inoue T, Hoshi K, Yaguchi I, Iwasaki Y, Takayanagi K, Morooka S/ Serum levels of circulating adhesion molecules after coronary angioplasty. *Cardiology.* 1999;91(4):236-242.
56. McNair ED, Wells CR, Qureshi AM, Basran R, Pearce C, Orvold J, Devilliers J, Prasad K. Soluble Receptors for Advanced Glycation End Products (sRAGE) as a Predictor of Restenosis Following Percutaneous Coronary Intervention. *Clin. Cardiol.* 2010;33(11):678-685.
57. Wexberg P, Jordanova N, Strebblow C, Syeda B, Meyer B, Charvat S, Zorn G, Scheinig D, Wojta J, Huber K, Glogar D, Gyöngyösi M. Time course of prothrombotic and proinflammatory substance release after intracoronary stent implantation. *Thromb Haemost.* 2008;99(4):739-748.
58. Bayata S, Arıkan E, Ye il M, Postacı N, Ta A, Kuşoğlu M. An important role for VCAM-1, but not for ICAM-1 in restenosis following coronary stent implantation. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010;10(5):405-409.
59. Boos CJ, Balakrishnan B, Jessani S, Blann AD, Lip GYH. Effects of percutaneous coronary intervention on peripheral venous blood circulating endothelial cells and plasma indices of endothelial damage/dysfunction. *Chest.* 2007;132(6):1920-1926.
60. Munk PS, Breland UM, Aukrust P, Skadberg O, Ueland T, and Larsen AI. Inflammatory response to percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(1):92-98.
61. Wood SC, Bushar G, Tesfamariam B. Inhibition of mammalian target of rapamycin modulates expression of adhesion molecules in endothelial cells. *Toxicol Lett.* 2006;165(3):242-249.
62. Voisard R, Zellmann S, Müller F, Fablisch F, von Müller L, Baur R, Braun J, Gschwendt J, Kountides M, Hombach V, Kamenz J. Sirolimus inhibits key events of restenosis in vitro/ex vivo: evaluation of the clinical relevance of the data by SI/MPL - and SI/DES-ratios. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007;7:15.
63. Marketou M, Kochiadakis GE, Giaouzaki A, Sfiridaki K, Petousis S, Maragoudakis F, Roufas K, Vougia D, Logakis J, Chlouverakis G, Vardas PE. Long-term serial changes in platelet activation indices following sirolimus elution and bare metal stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Hell J Cardiol.* 2017;58(1):43-48.
64. Rosa WCM, Campos AH, Lima VC. Effect of oral sirolimus therapy on inflammatory biomarkers following coronary stenting. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43(8):786-793.
65. Granada JF, Alviar CL, Wallace-Bradley D, Osteen M, Dave B, Tellez A, Win, Neal S Kleiman HK, Kaluza GL, Lev EI. Patterns of activation and deposition of platelets exposed to the polymeric surface of the paclitaxel eluting stent. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;29(1):60-69.
66. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Jüni P, Räber L, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Tüller D, Seiler C, Roffi M, Corti R, Sütsch G, Maier W, Lüscher T, Hess OM, Egger M, Meier B. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2005;353(7):653-662.
67. Zhou XC, Huang RC, Zhang B, Yin D, Liang B, Wang SP, Guan QG, Sun XZ, Miao ZL, He XZ, Han FT, Cheng Y, Zhang L, Zeng DY. Inflammation inhibitory effects of sirolimus and paclitaxel-eluting stents on interleukin-1-induced coronary artery in-stent restenosis in pigs. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(17):2405-2409.
68. Yano H, Horinaka S, Yagi H, Ishimitsu T. Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients on hemodialysis. *Heart Vessels.* 2013;28(3):308-315.
69. Steinfeld DS, Liu AP, Hsu SH, Chan YF, Stankus JJ, Pacetti SD, Tai JT. Comparative assessment of transient exposure of paclitaxel or zotarolimus on in vitro vascular cell death, proliferation, migration, and proinflammatory biomarker expression. *J.Cardiovasc Pharmacol.* 2012;60(2):179-186.
70. Fejes Z, Czimmerer Z, Szük T, Pyliska S, Horváth A, Balogh E, Jeney V, Váradi J, Fenyvesi F, Balla G, Édes I, Balla J, Kappelmayer J, Jr BN. Endothelial cell activation is attenuated by everolimus via transcriptional and post-transcriptional regulatory mechanisms after drug-eluting coronary stenting. *PLoS One.* 2018;13(6):e0197890.
71. Szük T, Fejes Z, Debreceni IB, Kerényi A, Édes I, Kappelmayer J, Jr BN. Integrity((R)) bare-metal coronary stent-induced platelet and endothelial cell activation results in a higher risk of restenosis compared to Xience((R)) everolimus-eluting stents in stable angina patients. *Platelets.* 2016;27(5):410-419.
72. Hoymans V, VAN Dyck C, Haine S, Frederix G, Franssen E, Timmermans J, Vrints C. Long-term vascular responses to resolute® and Xience V® polymer-based drug-eluting stents in a rabbit model of atherosclerosis. *J Interv Cardiol.* 2014;27(4):381-390.

Оценка кардиометаболического риска, ассоциированного с избыточным весом, на основе использования калькулятора Aterostop

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0004

© И. В. Сергиенко, П. П. Малышев, М. Ю. Зубарева, А. А. Аншелес, П. К. Резинкина, Н. С. Курочкина
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства
здравоохранения РФ, г. Москва

*Для цитирования: Сергиенко Игорь Владимирович, Малышев Павел Прокопьевич, Зубарева Марина Юрьевна, Аншелес
Алексей Аркадьевич, Резинкина Полина Константиновна, Курочкина Наталья Сергеевна. Оценка кардиометаболического
риска, ассоциированного с избыточным весом, на основе использования калькулятора Aterostop. Атеросклероз
и дислипидемии. 2021;1(42):42–51. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0004*

Абстракт

Цель. Оценка кардиометаболического риска, ассоциированного с избыточным весом и ожирением, на основе использования калькулятора Aterostop для определения сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы. В одномоментном исследовании 456 практически здоровых лиц и пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза с использованием приложения (калькулятора) Aterostop была проведена оценка кардиометаболического риска, ассоциированного с избыточным весом и ожирением.

Результаты. Во всей группе избыточная масса тела и ожирение встречались не менее чем у $\frac{2}{3}$ обследуемых; ожирение отмечалось у 27,4%. В отличие от мужчин, доля лиц женского пола при увеличении индекса массы тела (ИМТ) прогрессивно нарастала. С повышением возраста ИМТ увеличивался только у женщин. Мы выявили достоверное увеличение ИМТ при наличии ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД), а также тенденцию к более высокому показателю ИМТ у курящих. Доля лиц с ожирением заметно возрастала по мере усиления сердечно-сосудистого риска как среди мужчин, так и среди женщин. У лиц с избыточной массой тела и ожирением отмечалась комбинированная гиперлипидемия (повышение уровня и холестерина, и триглицеридов), а терапия статинами способствовала достоверному снижению общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) плазмы.

Заключение. Полученные с помощью калькулятора Aterostop результаты свидетельствуют о высокой распространённости избыточного веса среди населения, особенно у женщин. Увеличение ИМТ ассоциировано с наличием ИБС, АГ и СД. Гиполипидемическая терапия достоверно снижает уровни ОХС и ХС ЛНП у лиц с избыточным весом, но для достижения целевых уровней липидов требуется более агрессивный подход.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия и гемостаз, антитромботическая терапия, гиполипидемическая терапия.

Assessment of cardiometabolic risk associated with overweight, based on the use of the Aterostop calculator

I. V. Sergienko, P. P. Malyshev, M. Yu. Zubareva, A. A. Ansheles, P. K. Rezinkina, N. S. Kurochkina
Federal State Budget Organization National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of
Healthcare Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Objective: to assess the cardiometabolic risk associated with overweight and obesity by using the Aterostop calculator to determine cardiovascular risk.

Materials and methods: in a cross-section study of 456 practically healthy individuals and patients with established atherosclerotic CVD, we were assessed the cardiometabolic risk associated with overweight and obesity using the Aterostop calculator.

Results: in the whole group, overweight and obesity were observed in 2/3 subjects; obesity was in 27.4%. In contrast to men, the proportion of women with an increase in BMI progressively increased. With increasing age, BMI increased only in women. We found a significant increase in BMI in the presence of CHD, high BP and DM, as well as a tendency to a higher BMI in smokers. The proportion of obese individuals increased markedly as cardiovascular risk increased among both men and women. Overweight and obese individuals had combined hyperlipidemia (increased both TC and TG), and statin therapy contributed to a significant decrease in plasma cholesterol and LDL.

Conclusion: the results obtained with the Aterostop calculator indicate a high prevalence of overweight in the Russian population, especially in women. An increase in BMI is associated with the presence of CHD, hypertension and diabetes. Statin therapy significantly reduces the levels of TC and LDL cholesterol in overweight individuals, but a more aggressive approach is required to achieve the target lipid levels.

Key words: body mass index, cardiovascular risk, obesity, risk factors.

Введение

Ожирение – хроническое заболевание, гетерогенное по этиологии и клиническим проявлениям, прогрессирующее при естественном течении, характеризующееся избыточным отложением жировой массы в организме [1]. За последние 50 лет ожирение стало международной проблемой для здравоохранения, влияя на качество жизни, увеличение риска заболеваний и повышение расходов на здравоохранение по всему миру [2]. В Российской Федерации заболеваемость ожирением также растёт; например, по данным Росстата в 2010 г. было зарегистрировано 1161,7 тыс. случаев этого патологического состояния, а в 2018 г. – уже 2026,7 тыс. [3]. Ожирение относится к дополнительным факторам риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического происхождения [4].

Оценка ожирения проводится с помощью индекса массы тела (ИМТ; вес в кг/рост в м²), который хорошо коррелирует с жировой тканью организма [5]. У ИМТ имеется преимущество простоты при проведении эпидемиологических исследований, однако есть и недостатки, включая то, что по этому индексу иногда невозможно отличить лиц полных от неполных. Таким образом, ИМТ следует рассматривать как скрининговое измерение, а не как диагностический метод [6]. Вспомогательные измерения, дополняющие ИМТ, включают окружность талии (ОТ) или отношение талии к росту; обе переменные являются сильными предикторами риска для здоровья [7, 8].

Ожирение в своей основе имеет многофакторную природу, обусловленную генетическими,

эпигенетическими, физиологическими, поведенческими, социокультурными и средовыми факторами, которые приводят к дисбалансу между потреблением и расходом энергии в течение длительного периода времени. Ожирение сокращает продолжительность жизни и влияет на функции многих органов и систем; при этом смертность является результатом нескольких заболеваний, связанных с ожирением, включая сахарный диабет (СД), хроническую болезнь почек (ХБП), желудочно-кишечные и ССЗ.

Лиц с ИМТ 25 кг/м² и более классифицируют как имеющих избыточный вес. Избыточную массу тела и ожирение I, II и III степени (крайняя степень ожирения) определяют как ИМТ от 25 кг/м² до 30 кг/м², от 30 кг/м² до 35 кг/м², от 35 кг/м² до 40 кг/м² и от 40 кг/м² и выше соответственно [1].

Основными клиническими осложнениями увеличения массы тела являются повышение артериального давления (АД), дислипидемия, инсулинорезистентность, системное воспаление, протромботическое состояние, альбуминурия, развитие СД и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий, инсульт. Метаанализ, основанный на результатах 58 проспективных исследований, показал, что и ИМТ, и ОТ одинаково сильно и постоянно связаны с риском ССЗ и СД 2-го типа [9], и, таким образом, для рутинной практики обычно достаточно измерения ИМТ.

Несмотря на клиническую значимость, констатация избыточной массы тела и ожирения обычно не входит в алгоритмы оценки сердечно-сосудистого риска, например SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation). Этот хорошо известный способ

оценки прогноза развития фатальных ССО в общей популяции в течение ближайших 10 лет учитывает только пять следующих клинико-демографических характеристик: пол, возраст (≥ 40 лет), статус курения, уровень общего холестерина (ХС) плазмы и уровень систолического АД [10]. Тем не менее в настоящее время существует программный продукт (калькулятор) Aterostop для комплексной оценки сердечно-сосудистого риска, включающий оценку ИМТ и ОТ, разработанный сотрудниками ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ [11]. Это приложение, учитывающее новые рекомендации Национального общества по изучению атеросклероза [12], предназначено для пользования не только специалистами, но и обычными гражданами, что значительно повышает уровень информированности населения о персональном сердечно-сосудистом риске и возможных мерах по его снижению.

Целью данного исследования была оценка кардиометаболического риска, ассоциированного с избыточным весом (включая ожирение), на основе использования калькулятора (приложения) Aterostop на достаточно крупной выборке лиц в рамках как первичной, так и вторичной профилактики атеросклероза.

Методы

Калькулятор (приложение) Aterostop представляет собой форму для самостоятельного заполнения пользователем, включающую данные анамнеза и ряд количественных показателей. На основании полученных из формы данных согласно алгоритму работы приложения рассчитывается категория риска у конкретного пациента, даются оценка достижения целевого уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и рекомендации для его достижения (при необходимости). Приложение реализовано в виде кросс-платформенного интернет-ресурса (URL: <https://aterostop.ru/calc/>), находящегося в открытом доступе, а также в виде бесплатного (free ware) мобильного приложения Aterostop, устанавливаемого на любое устройство под управлением операционных систем Android или iOS с официальных магазинов PlayMarket (Google) и AppStore (Apple) соответственно.

По результатам расчёта параметров пользователю выводится один из вариантов вероятности жизнеугрожающего ССО в ближайшие 10 лет. Второй блок выдачи результатов субъекту включает рекомендации по терапии дислипидемии и профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Третий блок оценивает достижение пациентом целевых уровней ХС ЛНП и предлагает варианты модификации гиполлипидемической терапии. Четвёртый блок включает расчёт дополнительных параметров: ИМТ с указанием наличия дефицита или избыточной массы тела, а также рассчитывает значение скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI с указанием стадии ХБП.

По результатам расчёта параметров пользователю выводится один из следующих вариантов вероятности жизнеугрожающего ССО в ближайшие 10 лет: низкий риск ($< 1\%$); умеренный риск (1–4%), высокий риск (5–9%), очень высокий риск (10–45%), экстремальный риск ($> 45\%$). Соответствующие целевые уровни ХС ЛНП: $\leq 3,0$ ммоль/л; $\leq 2,6$ ммоль/л; $\leq 1,8$ ммоль/л; $\leq 1,4$ ммоль/л; $\leq 1,4$, оптимально – $\leq 1,0$ ммоль/л.

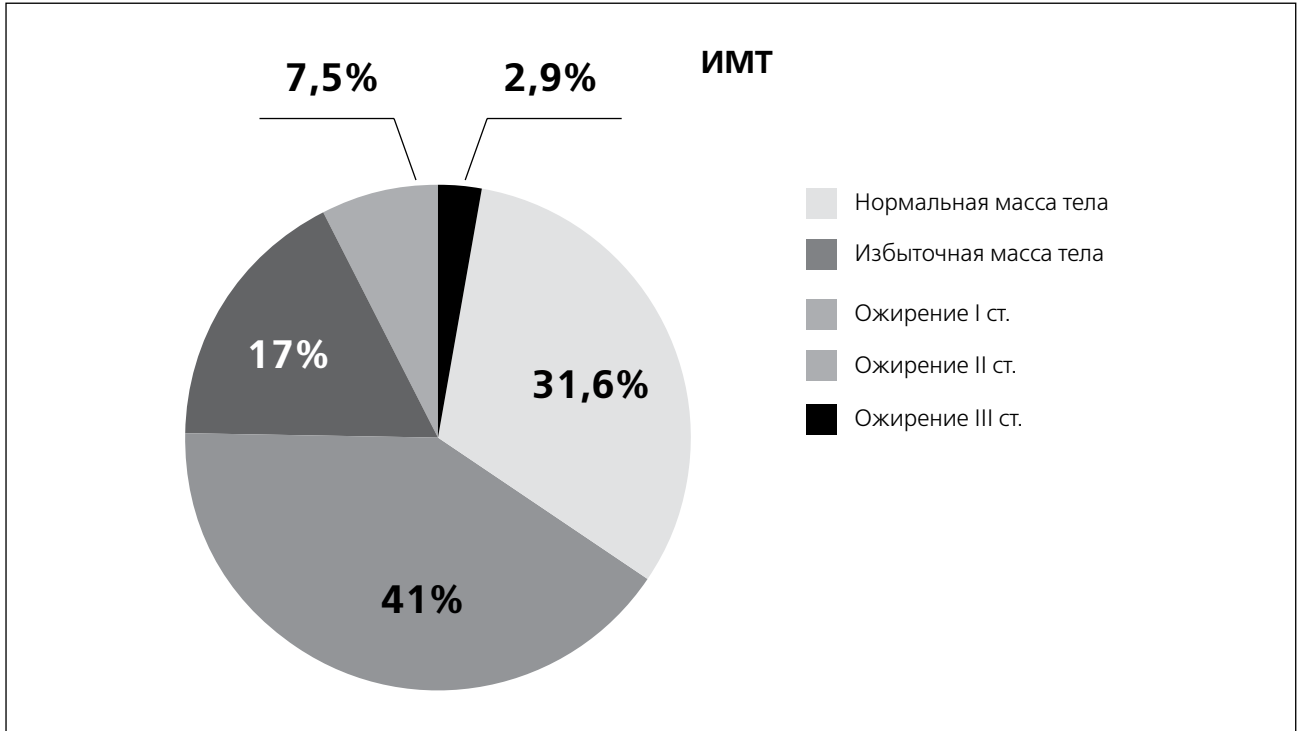
Оценку данных, внесённых пользователями в мобильное приложение Aterostop в течение 2019–2020 гг. проводили в сентябре 2020 года. Пользователями приложения являлись врачи, которые вносили данные пациентов или пациенты (самостоятельное заполнение данных). Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. В ходе набора выявляли сомнительные данные, касающиеся как незаполненных модулей, так и их неточного заполнения. В итоговый анализ были включены показатели 460 мужчин и женщин. Количественные значения параметров оценивали при помощи таких показателей описательной статистики, как объём выборки, количество пропущенных данных, среднее (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), квартили нижний и верхний (lq; hq). Для анализа качественных данных применяли простой подсчет абсолютных и относительных частот. Для количественных переменных проводили оценку нормальности распределения показателей (по критерию Шапиро-Уилка). Для межгрупповых сравнений этих переменных использовали критерии Манна-Уитни или t-критерии. Анализ взаимосвязи количественных и порядковых признаков был проведён с использованием метода Спирмена.

В случае распределения близкого к нормальному количественные данные представлены в виде $M(s)$, в противном случае – в виде Me (lq; hq). Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%). Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Доля пропущенных значений составила 0,5%. Наполнение данных проводили с использованием пакета MS Excel; статистический анализ – в пакете статистических программ Statistica (Statsoft, USA).

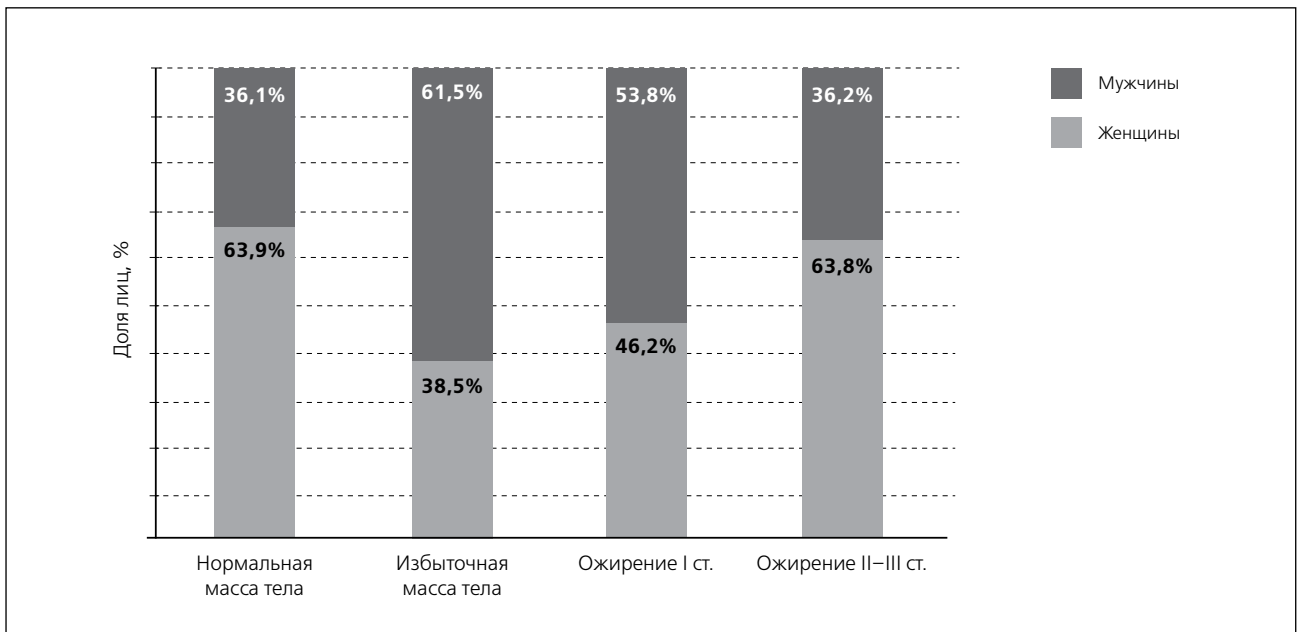
Результаты

В анализ были включены данные 456 лиц обоего пола (226 мужчин и 230 женщин). Во всей группе избыточный вес, включая ожирение, отмечался более, чем у $\frac{2}{3}$ обследуемых (68,4%) (рис. 1).

При анализе соотношений веса и пола оказалось, что среди лиц с нормальной массой тела преобладали женщины (около $\frac{2}{3}$ обследуемых), однако в категории избыточной массы тела доминировали мужчины (61,5%); в последующем с постепенным увеличением ИМТ доля лиц женского пола прогрессивно возрастала (рис. 2).

Рисунок 1. Распределение включённых в исследование лиц ($n = 456$) согласно индексу массы тела

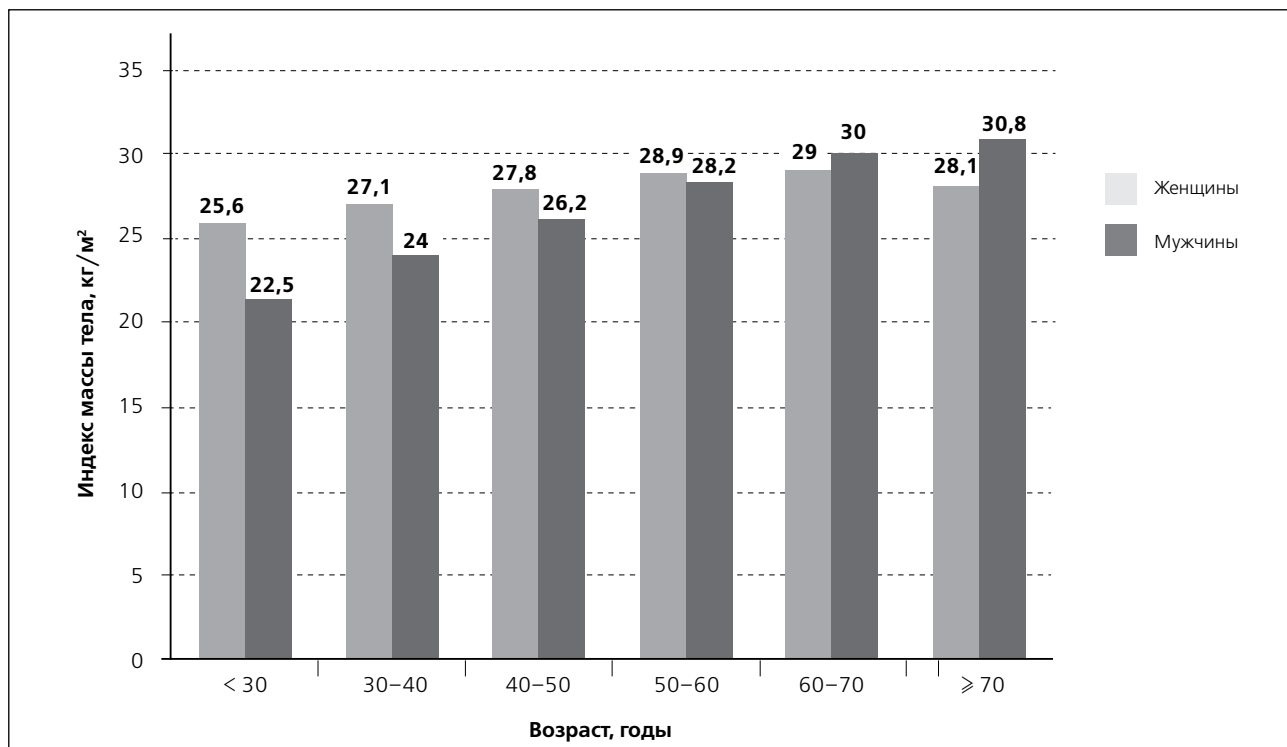
Примечания: ИМТ – индекс массы тела: нормальная масса тела – 18,5–24,9 кг/м², избыточная масса тела – 25–29,9 кг/м², ожирение I ст. – 30–34,9 кг/м², ожирение II ст. – 35–39,9 кг/м², ожирение III ст. ≥ 40 кг/м².

Рисунок 2. Распределение лиц разного пола в зависимости от веса

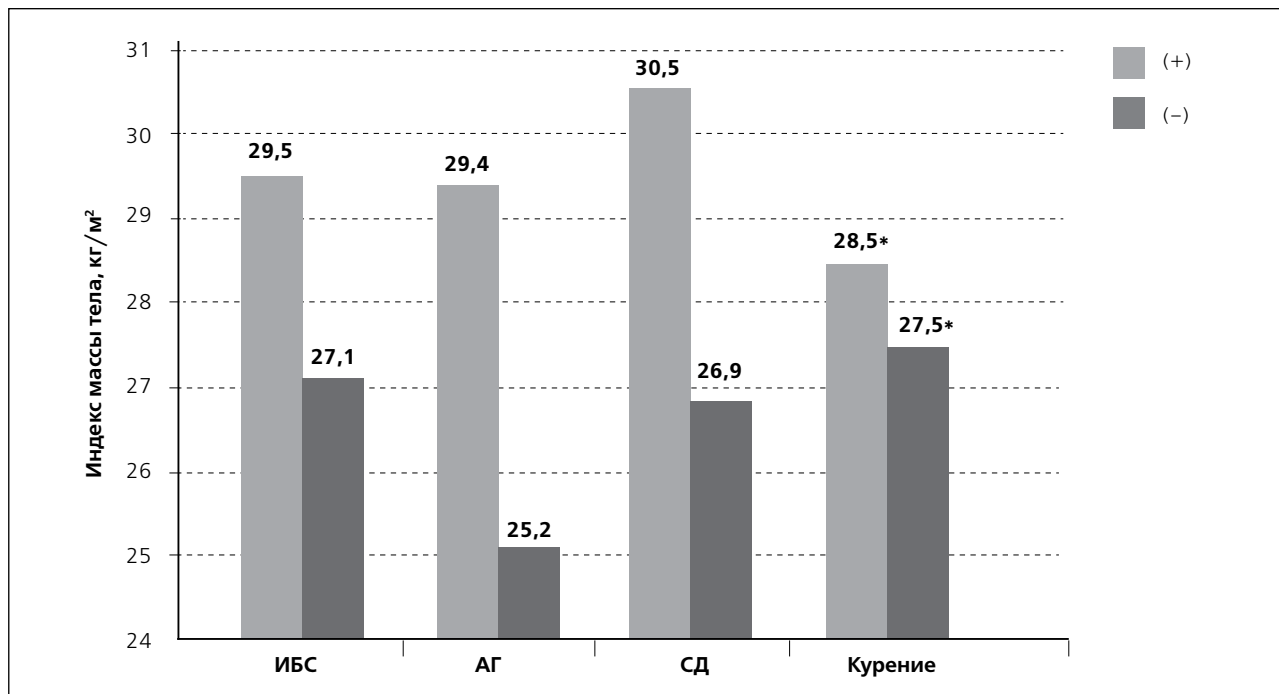
Примечания: различия между группами статистически достоверны ($p < 0,04$), кроме лиц с ожирением I ст. ($p = 0,5$). Вследствие меньшего числа случаев, лица с ожирением II–III ст. (при относительно равном соотношении мужчин и женщин) были объединены в одну группу для увеличения статистической мощности.

При анализе соотношений веса и возраста неуклонный рост ИМТ по мере увеличения возраста наблюдался среди женщин, тогда как для мужчин трёх верхних возрастных групп (50–60, 60–70, 70+ лет) характерным было плато (рис. 3).

Средние значения ИМТ у пациентов с ИБС, артериальной гипертензией (АГ) и СД были достоверно выше, чем у лиц без этих патологических состояний (рис. 4). У курящих ИМТ был несколько выше, чем у некурящих при тенденции к статистической достоверности.

Рисунок 3. Распределение лиц разного пола в зависимости от возраста и индекса массы тела

Примечание: достоверная ($p < 0,05$) положительная связь ИМТ с возрастом у женщин была подтверждена при проведении корреляционного анализа: $r = 0,50$ против $r = 0,17$ у мужчин ($p = 0,0001$).

Рисунок 4. Средние значения индекса массы тела при наличии/отсутствии патологического состояния/фактора риска, ассоциированных с избыточным весом

Примечания. АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет. Различия между группами (+) и (-) статистически достоверны ($p < 0,000$), кроме лиц с курением и без него ($p = 0,062$)*.

Особый интерес при анализе полученных с помощью калькулятора Aterostop данных представляла оценка ИМТ среди лиц разных категорий сердечно-

сосудистого риска. Как видно из рисунков 5 и 6, доля лиц с ожирением заметно возрастает по мере увеличения сердечно-сосудистого риска как среди

мужчин, так и среди женщин. Обратная динамика отмечается в отношении лиц с нормальным весом (у мужчин и женщин) при относительно стабильной доле лиц с избыточной массой тела среди мужчин (см. рис. 5 и 6).

Анализ уровней липидов плазмы без лечения показал, что лица с избыточным весом, включая ожирение, достоверно отличались от лиц с нормальной массой тела более высокими уровнями ОХС, ТГ и ХС ЛНП плазмы (рис. 7). В группе лиц

Рисунок 5. Доля лиц с избыточным весом в разных категориях сердечно-сосудистого риска у мужчин

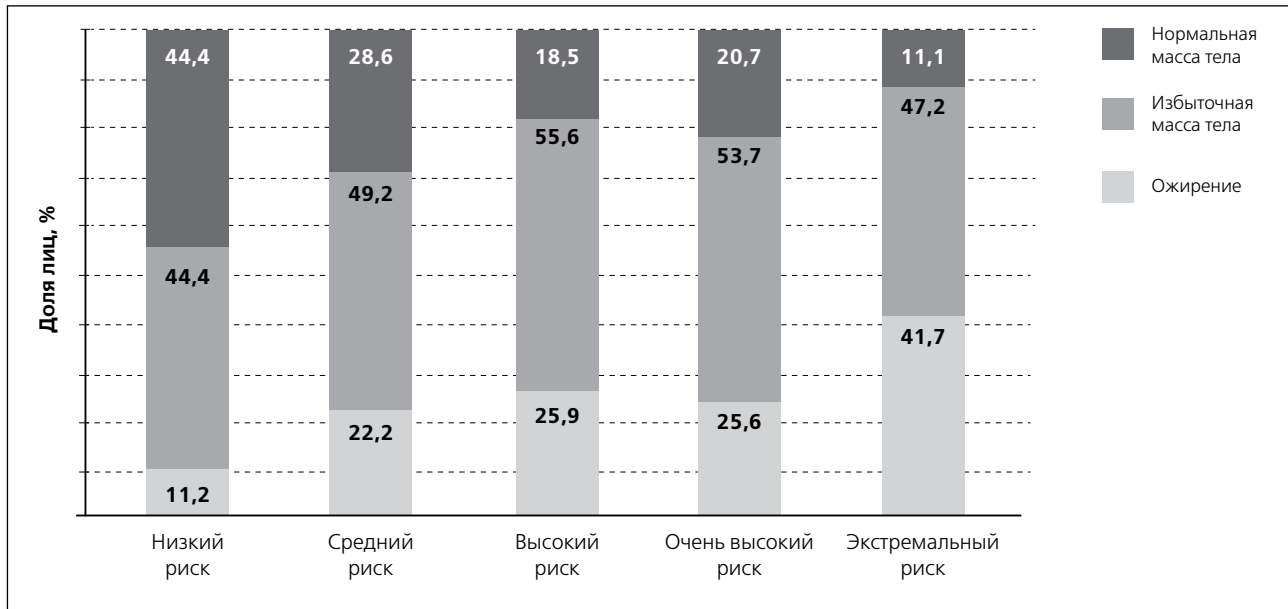
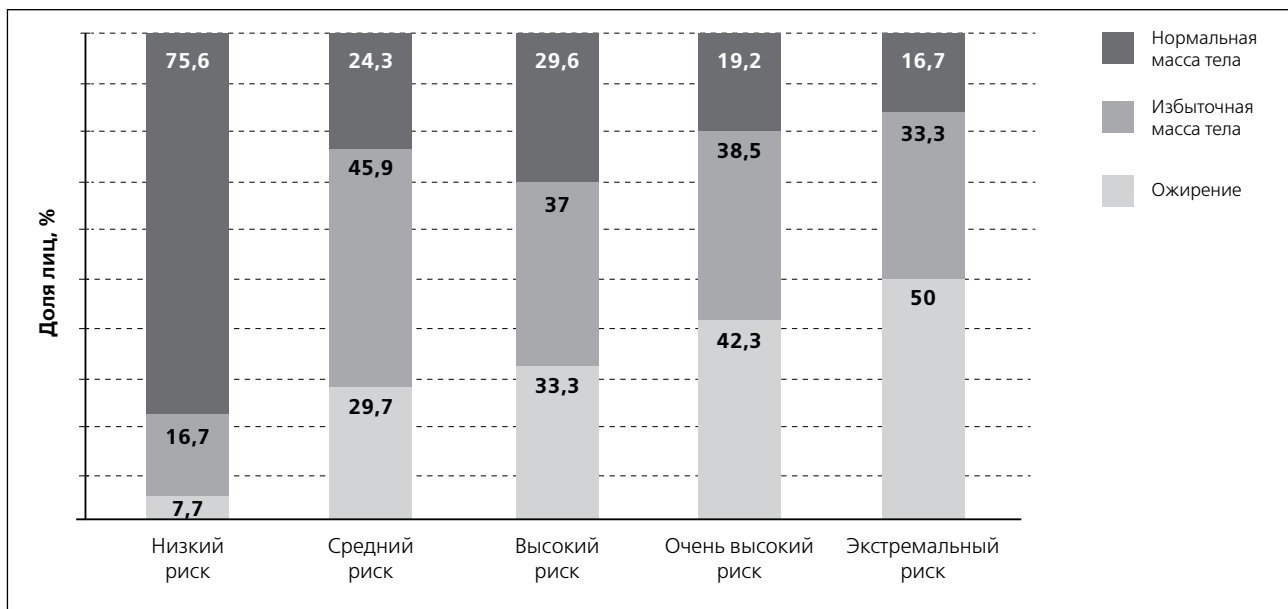


Рисунок 6. Доля лиц с избыточным весом в разных категориях сердечно-сосудистого риска у женщин

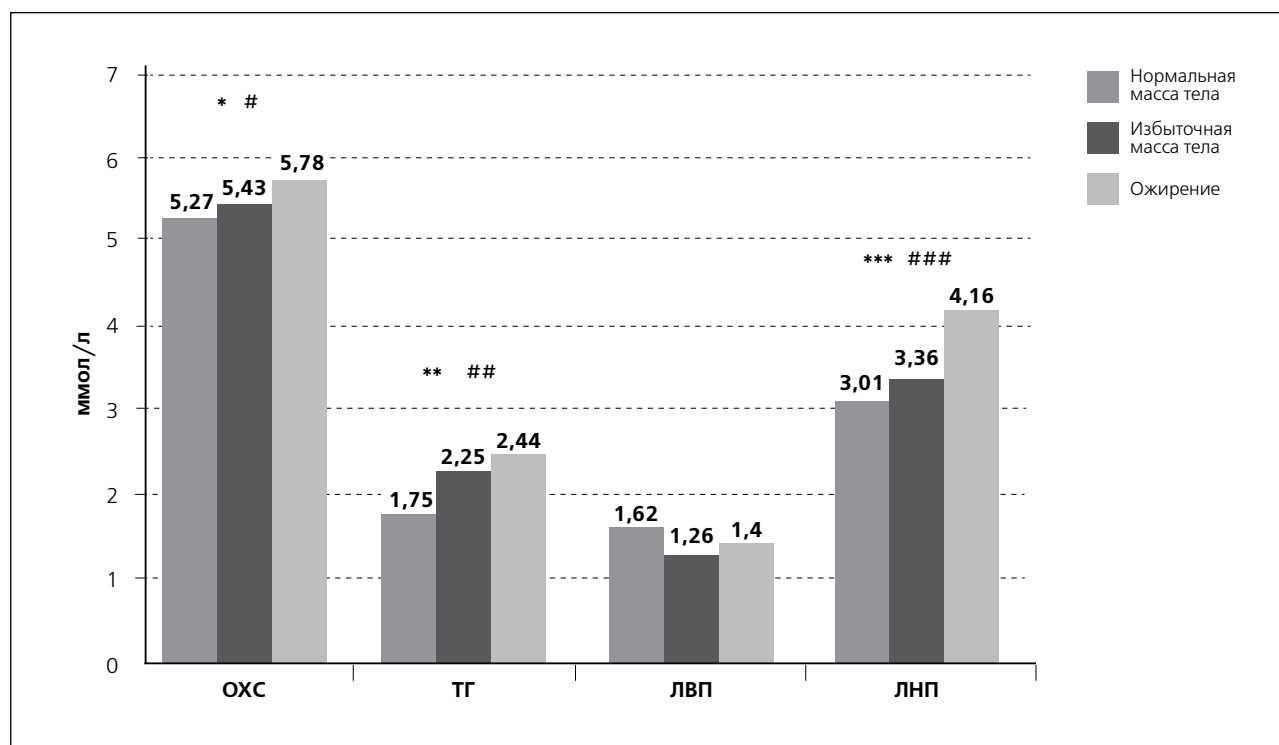


с нормальной массой тела гипOLIпидемическую терапию статинами получали 16,7%, с избыточной массой тела и ожирением – 32,1% и 35,2% соответственно.

У лиц с избыточной массой тела на терапии статинами отмечались достоверно более низкие уровни ОХС и ХС ЛНП, чем у лиц этой группы без терапии, а у пациентов с ожирением значимая разница отмечалась только в уровне ОХС (табл. 1).

Обсуждение

Данное исследование, проведённое с использованием приложения Aterostop, показало высокую распространённость избыточного веса; во всей группе избыточная масса тела и ожирение встречались не менее чем у 2/3 обследуемых; ожирение отмечалось у 27,4%, что близко к результатам крупного исследования ЭССЕ-РФ, выполненного

Рисунок 7. Уровни липидов плазмы без гиполипидемической терапии у лиц с нормальным и избыточным весом

Примечания: ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды.

(*) – против нормальной массы тела: * $p = 0,0019$; ** $p < 0,001$; *** $p = 0,0002$.

(#) – против нормальной массы тела: # $p = 0,0397$; ## $p < 0,001$; ### $p = 0,0073$.

Таблица 1. Уровни липидов плазмы в зависимости от наличия или отсутствия гиполипидемической терапии у лиц с различными значениями ИМТ

Значение ИМТ	ОХС			ТГ			ЛНП		
	ГЛП–	ГЛП+	р	ГЛП–	ГЛП+	р	ГЛП–	ГЛП+	р
Норма	5,22	5,13	нд	1,2	1,7	нд	2,9	2,67	нд
Избыточная масса	5,72	5,09	0,004	1,94	1,7	нд	3,53	2,93	0,008
Ожирение	5,54	5,04	0,041	1,89	1,8	нд	3,36	3,0	нд

Примечания: ГЛП-/ + – отсутствие/наличие гиполипидемической терапии, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, нд – недостоверно, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды. Значения липидов даны в ммоль/л.

на представительных выборках населения 13 регионов России (всего – 21 768 участников), в котором распространённость ожирения составила 28,8% [13]. По данным регистра ESC-EORP EUROASPIRE V, обобщившего результаты опросов, проведённых в 27 странах у больных с верифицированным коронарным атеросклерозом, ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) отмечалось у 38% пациентов [14].

В нашей работе среди лиц с нормальной массой тела преобладали женщины, однако при наличии избыточного веса и ожирения доля лиц женского

пола прогрессивно нарастала по мере увеличения ИМТ, достигая при ожирении II-III ст. перевеса более чем в 1,5 раза. По результатам исследования ЭССЕ-РФ, распространённость ожирения была выше среди женщин в сравнении с мужчинами: при оценке по ИМТ – 30,8% против 26,9% ($p < 0,001$) [13].

Здоровый вес у пожилых людей обычно выше, чем у лиц среднего возраста и у молодых [15]. В нашей работе повышение ИМТ по мере увеличения возраста было характерно для женщин. Такие результаты подтверждаются данными исследования

ЭССЕ-РФ, где было отмечено увеличение ИМТ с возрастом только среди женщин [13].

Основными клиническими осложнениями увеличения массы тела являются повышение АД, дислипидемия, инсулинорезистентность, системное воспаление, протромботическое состояние, альбуминурия и развитие СД и ССО (сердечной недостаточности, ИБС, фибрилляции предсердий, инсульта). По данным проведённого исследования с использованием калькулятора Aterostop мы выявили достоверное увеличение ИМТ при наличии ИБС, АГ и СД, а также тенденцию к более высокому показателю ИМТ у курящих, что подтверждает значимость избыточного веса как ФР, ассоциированного с ССЗ. В исследовании ЭССЕ-РФ при многофакторном анализе тесная связь была отмечена между ожирением, повышенными уровнями триглицеридов (ТГ) и глюкозы и злоупотреблением алкоголя, но наиболее выраженные ассоциации наблюдались между ожирением и АГ (отношение шансов: 2,71 и 2,52 у мужчин и женщин соответственно) [13]. В то время как во многих странах наблюдаются благоприятные тенденции в отношении таких основных факторов риска, как уровень ХС крови, АГ и распространённость курения, что приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности, за последние десятилетия во всём мире отмечается значительное возрастание ИМТ, что сопровождается сопутствующим увеличением распространённости СД 2-го типа. Ранее в США эксперты уже предположили, что при сохранении тенденции к росту распространённости ожирения с 2005 до 2020 гг. ожирение будет всё больше нивелировать положительные эффекты от снижения частоты курения [16].

Анализ частоты лиц с избыточной массой тела в разных категориях сердечно-сосудистого риска в нашей работе показал, что доля лиц с ожирением заметно возрастает по мере усиления риска как среди мужчин, так и женщин. Обратная динамика отмечалась для лиц с нормальным весом (у мужчин и женщин). Хорошо известно, что избыточная масса тела и ожирение связаны с повышенным риском смерти от ССЗ и смертности от всех причин. Снижение веса у лиц с избыточной массой тела и ожирением рекомендуется для снижения АД, уровня ХС ЛНП и риска СД 2 типа и, таким образом, для уменьшения риска ССЗ. Смертность

от всех причин ниже всего при ИМТ 20–25 кг/м² (в возрасте 60 лет), однако дальнейшее снижение веса не может считаться защитой от ССЗ, поскольку смертность от всех причин, по-видимому, увеличивается при уровне ИМТ < 20 [17], поэтому такие низкие уровни ИМТ не могут быть рекомендованы в качестве целей лечения для клинической практики [15].

Анализ уровней липидов лиц с избыточной массой тела и ожирением по данным калькулятора Aterostop показал наличие комбинированной гиперлипидемии, т.е. повышения и ХС, и ТГ плазмы – характерного для этих больных нарушения липидного обмена. Гиполипидемическая терапия статинами способствовала достоверному снижению ОХС и ХС ЛНП, и статистически незначимому снижению ТГ плазмы, однако степень снижения атерогенных липидов нельзя назвать достаточной, поскольку, по нашим данным, больные с избыточным весом преобладали во всех категориях сердечно-сосудистого риска, кроме категории низкого риска, и целевой уровень ХС ЛНП у них должен быть по крайней мере ниже 2,6 ммоль/л [10, 12]. Средние значения ХС ЛНП на терапии у лиц с избыточной массой тела составили 2,9, а среди и пациентов с ожирением – 3 ммоль/л, что свидетельствует о несоответствии профилактической терапии в реальной практике требованиям, выдвигаемым современными международными и национальными методическими рекомендациями.

Заключение

Полученные с помощью калькулятора Aterostop результаты свидетельствуют о высокой распространённости избыточного веса среди населения, особенно у женщин. Увеличение ИМТ ассоциировано с наличием ИБС, АГ и СД. Гиполипидемическая терапия достоверно снижает уровни ОХС и ХС ЛНП у лиц с избыточным весом, но для достижения целевых уровней липидов требуется более агрессивный подход.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Список литературы

1. Dedov II, Melnichenko GA, Sbestakova MV, Troshina EA, Mazurina NV, Sbestakova EA, Yashkov YuI, Neimark AE, Biryukova EV, Bondarenko IZ, Bordan NS, Dzgoeva FH, Ersbova EV, Komsbilova KA, Mkrtumyan AM, Petunina NA, Romantsova TI, Starostina EG, Strongin LG, Suplotova LA, Fadeev VV. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. Russian (Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ, Трошина ЕА, Мазурина НВ, Шестакова ЕА, Яшков ЮИ, Неймарк АЕ, Бирюкова ЕВ, Бондаренко ИЗ, Бордан НС, Дзгоева ФХ, Еришова ЕВ, Комишлова КА, Мкртумян АМ, Петунина НА, Романцова ТИ, Старостина ЕГ, Стронгин ЛГ, Суплотова ЛА, Фадеев ВВ. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53-70).
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBubairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anvari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhatta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabbadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayana A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Hussein A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jabangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensab GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreass J, Naghavi M, Nabeed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neubouser ML, Nisar MI, Okubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shie I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781.
3. Ageeva LI, Alexandrova GA, Zaichenko NM, Kirillova GN, Leonov ZA, Ogryzko EV, Titova IA, Kharikova TL, Chumarina VW, Pak Den Nam. Healthcare in Russia. 2019: *Stat.sat./Rosstat. M., 2019. 170 p. Russian (Агеева ЛИ, Александрова ГА, Зайченко НМ, Кириллова ГН, Леонов СА, Огрызко ЕВ, Титова ИА, Харькова ТЛ, Чумарина ВЖ, Пак Ден Нам. Здоровье в России. 2019: Стат. сб. / Росстат. М., 2019. 170 с.*
4. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessab-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M, Zangeneh F, Bush MA. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease – Executive Summary. *Endocr Pract*. 2017;23(4):479-497.
5. Gallagher D, Heymsfi eld SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:694-701.
6. Bray GA, Frøbbbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet*. 2016;387:1947-1956.
7. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13:275-286.
8. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, Kitabara CM, Rosenberg PS, Adami HO, Ebbert JO, English DR, Gapstur SM, Giles GG, Horn-Ross PL, Park Y, Patel AV, Robien K, Weiderpass E, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Hartge P, Bernstein L, Berrington de Gonzalez A. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:335-345.
9. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G, Danesh J. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377:1085-1095.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
11. Sergienko IV, Ansheles AA, Boytsov SA. Mobile application "Aterostop" for a comprehensive assessment of cardiovascular risk in patients in the Russian population. *Ter Arkb. In press. Russian (Сергиенко ИВ, Аниелес АА, Бойцов СА. Мобильное приложение Aterostop для комплексной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов в Российской популяции. *Терапевтический архив*. В печати).*
12. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2020;1(38):7-42. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-42).

13. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Muromtseva GA, Kapustina AV, Evstifeeva SE, Drapkina OM, on behalf of the ESSE-RF study workteam. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russ J Cardiol.* 2018;23(6):123-130. Russian (Баланова ЮА, Шальнова СА, Деев АД, Имаева АЭ, Концевая АВ, Муромцева ГА, Капустина АВ, Евстифеева СЕ, Драпкина О.М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Ожирение в российской популяции – распространённость и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(6):123-130).
 14. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(8):824-835.
 15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney M-T, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen M-L, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381.
 16. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med.* 2009;361:2252-2260.
 17. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 146 million white adults. *N Engl J Med.* 2010;363:2211-2219.
-

Опыт организации медицинской помощи детям с нарушениями липидного обмена на примере работы Центра липидологии Детской республиканской клинической больницы в Республике Татарстан

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0005

© Д. И. Садыкова^{1,2}, А. И. Зиатдинов², С. А. Сенек², Н. Э. Гусева^{1,2}, Л. Ф. Галимова², Е. С. Слестникова¹⁻³, З. Ф. Ким³

¹ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, г. Казань

² ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ», г. Казань

³ ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», г. Казань

Для цитирования: Садыкова Динара Ильгизаровна, Зиатдинов Айрат Ильгизарович Зиатдинов, Сенек Светлана Александровна Сенек, Гусева Наталья Эдуардовна, Галимова Лилия Фаридовна, Слестникова Евгения Сергеевна, Ким Зульфия Фаритовна. Опыт организации медицинской помощи детям с нарушениями липидного обмена на примере работы Центра липидологии Детской республиканской клинической больницы в Республике Татарстан. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;1(42):52–58. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0005

Абстракт

Цель. Повышение доступности высококвалифицированной детской кардиологической помощи пациентам с нарушениями липидного обмена, улучшение диагностики и эффективности лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материалы и методы. Центр липидологии для детей был открыт на функциональной основе на базе Детской республиканской клинической больницы Республики Татарстан (ДРКБ МЗ РТ) в 2018 г. В задачи работы центра входит выявление, лечение и наблюдение за пациентами со сложными нарушениями липидного обмена (в т. ч. наследственными формами), ведение федерального регистра семейной гиперхолестеринемии (СГХС) и других редких нарушений липидного обмена; обучение врачей и пациентов. Продемонстрирована схема работы каскадного скрининга в рамках взаимодействия взрослого и детского центров липидологии.

Результаты. При проведении каскадного скрининга на базе Центра липидологии для детей ДРКБ МЗ РТ в сотрудничестве с Центром липидологии для взрослых на базе Городской клинической больницы № 7 (ГКБ №7) г. Казани было выявлено 203 пациента в возрасте от 0 до 17 лет с отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям. При дальнейшем обследовании у 84 детей выявилось повышение уровня общего холестерина и/или ЛПНП выше референсных значений. Диагноз семейная гиперхолестеринемия был выставлен 34 пациентам, что составило 16,8% от всех обследованных. Проведение каскадного скрининга обеспечивает активное выявление пациентов с нарушениями липидного обмена, как детей, так и взрослых.

Заключение. Центр липидологии для детей позволяет не только проводить лечебную и профилактическую работу, но и обеспечивать слаженное взаимодействие различных структурных подразделений здравоохранения в борьбе с атеросклерозом у детей и взрослых. На основании опыта работы Центра можно утверждать, что внедрение в структуру медицинских учреждений подобных подразделений на территории Российской Федерации позволяет обеспечить эффективную организацию диагностики, лечения и профилактики больных с нарушениями липидного обмена и имеет очевидную клиническую пользу.

Ключевые слова: атеросклероз, семейная гиперхолестеринемия, центр липидологии, холестерин, липидный обмен.

The experience of organizing medical care for children with lipid metabolism disorders on the example of the work of the Lipidology Center of the Children's Republican Clinical Hospital in the Republic of Tatarstan

D. I. Sadykova^{1,2}, A. I. Ziatdinov², S. A. Senek², N. E. Guseva^{1,2}, L. F. Galimova², E. S. Slastnikova^{1,2}, Z. F. Kim³.

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² DRKB Hospital, Kazan, Russia

³ City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russia

Abstract

Goal. Increasing the availability of highly qualified pediatric cardiac care for patients with lipid metabolism disorders, improving the diagnosis and effectiveness of treatment of patients with cardiovascular diseases.

Materials and methods. The Lipidology Center for Children was opened on a functional basis on the basis of the Children's Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan (DRKB MH RT) in 2018. The center's tasks include identifying, treating and monitoring patients with complex disorders of lipid metabolism (including hereditary forms), maintaining the federal register of familial hypercholesterolemia (FHC) and other rare disorders of lipid metabolism; training of doctors and patients. The scheme of cascade screening operation in the framework of interaction between adult and pediatric lipidology centers has been demonstrated.

Results. When conducting cascade screening at the Center for Lipidology for Children, DRKB MH RT in cooperation with the Center for Lipidology for Adults at the City Clinical Hospital No. 7 (GKB No. 7) in Kazan, 203 patients aged 0 to 17 years with a burdened family history were identified on cardiovascular diseases. Upon further examination, 84 children showed an increase in total cholesterol and / or LDL levels above the reference values. Familial hypercholesterolemia was diagnosed in 34 patients, which accounted for 16.8% of all examined patients. Cascade screening provides active detection of patients with lipid metabolism disorders, both children and adults.

Conclusion. The Lipidology Center for Children allows not only to carry out medical and preventive work, but also to ensure the coordinated interaction of various structural units of health care in the fight against atherosclerosis in children and adults. Based on the experience of the Center, it can be argued that the introduction of such units in the structure of medical institutions on the territory of the Russian Federation allows for the effective organization of diagnostics, treatment and prevention of patients with lipid metabolism disorders, has obvious clinical benefits.

Keywords: atherosclerosis, familial hypercholesterolemia, lipidology center, cholesterol, lipid metabolism.

Введение

В большинстве стран мира заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место по смертности населения. По данным Росстата, на конец 2019 года смертность от кардиоваскулярной патологии атеротромботического генеза превышает 1,6 млн человек в год [1]. В структуре смертности трудоспособного населения 35% составляют болезни системы кровообращения, в том числе ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни [1]. Однако следует отметить, что в 12 европейских странах – Бельгии, Дании, Италии, Израиле, Испании, Люксембурге, Нидерландах, Норвегии, Португалии, Словении, Франции и Великобритании сердечно-сосудистая патология уступила онкологическим заболеваниям лидерство

в списке причин смерти среди мужчин [2]. Среди женщин подобная тенденция наблюдается только в Дании и Израиле [2]. Данные статистики убеждают нас в необходимости изучать организационные подходы к лечению и профилактике заболеваний сердца и сосудов в этих странах и сформировать собственную программу для увеличения продолжительности жизни трудоспособного населения.

В основе борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями лежат их профилактика и изучение факторов риска. Известно, что преждевременная смертность обусловлена семью основными факторами риска, среди которых гиперхолестеринемия занимает второе место (23%) [3, 4]. По данным эпидемиологических исследований, частота гиперлипидемии среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в различных регионах России

достигает 60% [5, 6]. В свою очередь известно, что уровень липидов в 40–60% случаев зависит от генетических причин [7].

Тяжесть и скорость течения атеросклероза у больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) обусловлены не только высоким уровнем липопротеидов различных фракций в крови, но и продолжительностью их нахождения в кровеносном русле. Такие нарушения возникают у больных в результате дефекта генов белков, участвующих в метаболизме липопротеидов. В результате мутации гена, кодирующего ЛПНП-рецептор нарушается захват и выведение из плазмы крови липопротеидов низкой плотности, в результате чего продолжительное время поддерживается их высокий уровень в крови [8]. Данная мутация обнаруживается у 85–90% больных. Для больных СГХС характерны также и другие мутации, такие как мутация в гене, кодирующем аполипопротеин В100, что не дает частице ЛПНП связаться с рецептором, а также миссенс-мутации гена, кодирующего пропротеин конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), при наличии которой происходит повышенное разрушение рецепторов ЛПНП в печени [9]. Существует большое количество и других мутаций генов, отвечающих за метаболизм липопротеидов в организме человека. Особого внимания заслуживает тот факт, что большинство из генов, обуславливающих нарушения липидного обмена, являются аутосомно доминантными, а это значит, что вероятность наличия заболевания в семье, где болен один из родителей, составляет 50% и в семье, где больны оба родителя – 75%, при том что в 25% случаев ребенок будет страдать гомозиготной формой заболевания, при которой атеросклероз становится фатальным в первые 30 лет жизни человека [10].

С учетом того факта, что семейная гиперхолестеринемия является генетически обусловленным заболеванием, повышение липидов в крови и их накопление в стенке сосуда начинается с рождения и продолжается на протяжении всей жизни человека. Это вызывает серьезные трудности при оказании помощи таким пациентам, так как меры для предотвращения клинически значимого атеросклероза должны сопровождать пациента пожизненно. Заболевание передается по наследству из поколения в поколение, и у врачей есть возможность отследить генетические линии, где риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний особенно высок. С целью выявления пациентов с наследственными нарушениями обмена липидов еще в детском возрасте и наблюдением за ними до передачи во взрослую сеть в Республике Татарстан был организован Центр липидологии для детей.

Материалы и методы

Центр липидологии для детей ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» был

открыт на функциональной основе на базе Консультативной поликлиники №2 в декабре 2018 г. (приказ «О создании на функциональной основе на базе ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» Республиканского центра липидологии для детей» №768 от 24 декабря 2018 г.). В состав Центра липидологии для детей включены кабинет липидного обмена и кабинет функциональной диагностики. В настоящее время прием в центре ведут детский кардиолог, эндокринолог, нефролог, гастроэнтеролог, врач функциональной диагностики.

Показаниями для направления в кабинет являются увеличение референсных значений липидограммы – общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов. Кроме того, направляются дети пациентов Центра липидологии для взрослых ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» в возрасте 0–17 лет с отягощенным семейным анамнезом по семейной гиперхолестеринемии.

На базе Центра липидологии для детей ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» организовано проведение полного и углубленного клинического, лабораторного, биохимического, инструментального обследования детей с факторами риска и больных с симптоматическими проявлениями атеросклеротических заболеваний; проводится консультирование пациентов врачами различных специальностей; выполняется подбор адекватной фармакотерапии у больных с нарушениями липидного обмена и проведение первичной и вторичной профилактики с коррекцией клинических, липидемических, метаболических и других нарушений; пациенты с наследственными формами нарушений липидного обмена включены в группу диспансерного наблюдения и лечения.

В настоящее время в Центре липидологии для детей наблюдается 203 ребенка с отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям, у 84 из них наблюдаются различные наследственные нарушения обмена липидов. Все пациенты проходят полное клинико-инструментальное обследование, включающее: сбор семейного анамнеза, исследование липидного спектра (общий холестерин, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, триглицериды, Лп(а)), биохимические анализы – АЛТ, АСТ, КФК, ТТГ, креатинин, билирубин, глюкоза, антропометрия с определением массы тела, роста, окружности талии, расчетом индекса массы тела, осмотр сухожилий, кожи, глаз и век, измерение артериального давления. Также проводятся инструментальные обследования сердца и сосудов, как стандартные – электрокардиография, эхокардиография, так и специальные – ультразвуковое дуплексное сканирование общей сонной артерии с определением толщины комплекса интима-медиа, суточное мониторирование артериального давления с оценкой ригидности сосудов (рис. 1).

Рисунок 1. План обследования детей при подозрении на семейную гиперхолестеринемию**Необходимые обследования при подозрении на семейную гиперхолестеринемию**

- Сбор семейного анамнеза
- Липидный спектр (ОХ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, триглицериды, Лп(а))
- АЛТ, АСТ, КФК, ТТГ, креатинин, билирубин, глюкоза
- Масса тела, рост, окружность талии
- Артериальное давление
- Осмотр кожи, сухожилий, глаз и век
- Эхо-КГ
- УЗИ сосудов шеи с определением толщины комплекса интима-медиа ОСА
- СМАД с функцией анализа ригидности сосудов
- Генетический анализ

Примечания: ОХ – общий холестерин, ХС-ЛНП – холестерин-липопротеиды низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин-липопротеиды высокой плотности, Лп(а) – липопротеин(а), АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, ТТГ – тиреотропный гормон, Эхо-КГ – эхокардиография, УЗИ – ультразвуковое исследование, ОСА – общая сонная артерия, СМАД – суточное мониторирование артериального давления.

Результаты и обсуждение

Всего за время работы Центра детской липидологии было выполнено более 900 консультаций детского кардиолога. Для выявления пациентов детского возраста с семейной гиперхолестеринемией и направления их на консультацию в Центр липидологии для детей были проанализированы 3714 историй болезни пациентов кардиологических отделений ГАУЗ «Городская клиническая больница №7». Среди них выявлено 182 индексных пациента с соответствующими критериями – мужчины моложе 55 лет, женщины моложе 60 лет, перенесшие острый коронарный синдром, острые нарушения мозгового кровообращения по атеротромботическому типу или имеющие подтвержденный значимый атеросклероз периферических артерий. Диагноз СГХС у взрослых устанавливался на основании Нидерландских диагностических критериев Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) при сумме баллов ≥ 6 [11]. Среди всех обследованных мужчины оказались в большинстве и составили 87%, женщины – 13%. Средний возраст диагностированных пациентов у мужчин составил 34,9 года, у женщин – 45,6 года, при этом самый молодой мужчина оказался 28 лет, а женщина – 32 лет. С индексными пациентами проводилась беседа, целью которой являлось определение наличия у них родственников 1-й и 2-й линии родства от 0 до 17 лет включительно и приглашение их на консультацию в Центр липидологии для детей. Средний возраст родителей, обратившихся впервые со своими детьми с жалобами на повышение общего холестерина и/или липопротеидов низкой плотности, составил 44,5 года, из них у женщин – 48,2 года, у мужчин – 40,9 года. Всего было обследовано

203 ребенка выявленных индексных пациентов. На основании результатов анализов липидного обмена было зарегистрировано 84 (41,4%) ребенка с повышением уровня общего холестерина и/или ЛПНП выше референсных значений. В соответствии с Британскими критериями Simon Broome диагноз семейная гиперхолестеринемия был выставлен у 34 пациентов (16,8%). Средний возраст детей составил 8,6 года, у мальчиков – 9,0 лет, у девочек – 8,8 года. Самый маленький ребенок оказался в возрасте 2 лет. Анализ уровня липидов у пациентов показал статистически достоверную разницу в показателях общего холестерина среди мальчиков ($8,03 \pm 1,53$) и девочек ($7,24 \pm 1,34$; $p < 0,05$). Аналогичные результаты были получены при сравнении уровня ЛПНП – $5,8 \pm 1,51$ и $5,25 \pm 1,39$, $p < 0,01$ соответственно. Следует отметить, что у 4 детей (11,7%) при ультразвуковом дуплексном сканировании общей сонной артерии уже было зарегистрировано утолщение комплекса интима-медиа выше 95 перцентиля [12–14].

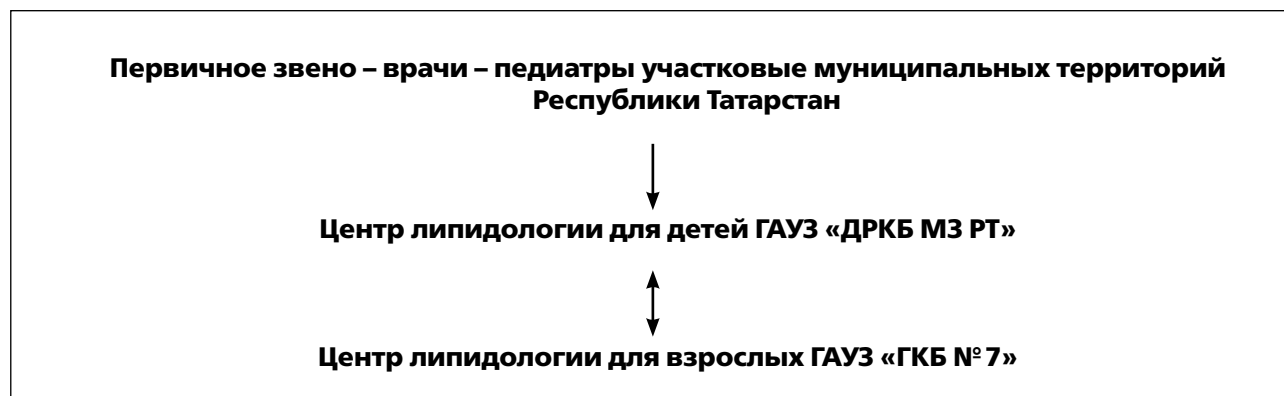
Трудности диагностики заболеваний обмена липидов в педиатрической практике заключаются в том, что клиническая манифестация во многих случаях наступает в зрелом возрасте, а начало активной профилактики и лечения у таких пациентов нельзя откладывать [15, 16]. Все дети индексных пациентов вне зависимости от результатов исследования липидного профиля находятся под наблюдением специалистов Центра. Это связано с тем, что изменения в липидограмме могут манифестировать в любом возрасте, а доказать или опровергнуть наличие заболевания в ряде случаев можно, лишь проведя генетическое тестирование [8, 10, 11]. При установленном диагнозе «возможная» или «определенная» СГХС пациенты получают

рекомендации, в основе которых лежит изменение образа жизни и питания [8, 10, 11]. При необходимости рассматривается назначение лекарственной липидснижающей терапии согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии с 8-летнего возраста [10]. В отсутствие должного эффекта от консервативной терапии или при высоких стартовых значениях липидов крови возможно использование экстракорпоральных методов очищения крови [8, 10, 14–16].

В Центре липидологии для детей есть возможность проведения данного метода лечения, и к настоящему моменту он был предоставлен троим пациентам.

Одной из важных составляющих Центра является организация эффективной маршрутизации детей Республики Татарстан с нарушением липидного обмена, обеспечение преемственности между Центрами липидологии для взрослых и детей (рис. 2). Эффективное выявление детей с семейной СГХС возможно при условии слаженного взаимодействия

Рисунок 2. Схема маршрутизации пациентов с дислипидемиями



структурных подразделений здравоохранения. Дети с повышенным уровнем общего холестерина, выявленные в условиях амбулаторного приема, направляются в «Центр детской липидологии». При исследовании семейного анамнеза таких детей их взрослые родственники направляются в «Центр липидологии для взрослых» [15].

Для эффективной профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом возрасте пациенты Центра находятся под контролем специалистов. С целью оптимизации оказания помощи и систематизации информации данные пациентов вносятся в Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) [17], который позволяет улучшить диагностику заболевания, оценить эффективность лечения и выделить группы больных высокого риска.

Заключение

Опыт работы Центра липидологии для детей ДРКБ МЗ РТ показывает, что внедрение в структуру медицинских учреждений подобных подразделений на территории Российской Федерации, активное взаимодействие взрослых и детских служб между собой позволит обеспечить эффективную организацию диагностики и лечения пациентов с нарушениями липидного обмена и будет иметь очевидную клиническую пользу.

Таким образом, существует необходимость наиболее раннего выявления нарушений липидного

обмена у детей. Ранняя постановка диагноза и последующие лечебные мероприятия позволяют профилировать развитие атеросклероза и улучшать качество жизни пациентов [8, 12, 16]. В процессе работы Центра липидологии для детей удалось выявить детей с нарушениями обмена липидов, которые нуждаются в активном наблюдении и терапии с целью профилактики клинически значимого атеросклероза. В процессе проведения каскадного скрининга были выявлены дети с отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям. Все дети, как физически здоровые с отягощенным анамнезом, так и с изменениями в липидограмме, активно наблюдаются и при наличии показаний получают терапию. Для наиболее эффективного выявления детей с наследственными дислипидемиями целесообразно применение каскадного скрининга на базе центров липидологии для детей [12]. Главными задачами таких центров должны быть не только лечебная и профилактическая работа, но и организация взаимодействия структурных подразделений здравоохранения, направленная на оптимизацию работы программы скрининга [12].

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Federal state statistics service. Population deaths by cause of death in 2018. Updated 17.12.2019. Russia. (Федеральная служба государственной статистики. Смертность населения по причинам смерти в 2018 году. Обновлено 17.12.2019 г.).
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232–3245. doi.org/10.1093/eurheartj/ebw334.
3. Ezbov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, Kukharchuk VV, Konovalov GA, Meshkov AN, Ershova AI, Gurevich VS, Konstantinov VO, Sokolov AA, Shcherbakova MYU, Leon'teva IV, Bazhan SS, Voevoda MI, Shaposhnik II. Russian recommendations for the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Eurasian journal of cardiology*. 2017;2:6-12. (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Рожкова ТА, Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Мешков АН, Еришова АИ, Гуревич ВС, Константинов ВО, Соколов АА, Щербакова МЮ, Леонтьева ИВ, Бажан СС, Воевода МИ, Шапошник ИИ. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;2:6-12).
4. Mathers CD, Bernard C, Iburg K, Mie Inoue, Fat D, Shibuya K et al. Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 54 World Health Organization December 2003. <https://www.who.int/healthinfo/paper54.pdf>.
5. Bubnova MG. Modern possibilities of lifestyle changes and statin therapy in the prevention of cardiovascular diseases. *Cardiosomatics*. 2017;3:39-48. DOI:10.26442/2221-7185_8_3_39-48. (Бубнова М.Г. Современные возможности изменения образа жизни и терапии статинами в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *CardioСоматика*. 2017;3:39-48. DOI:10.26442/2221-7185_8_3_39-48).
6. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV etc. Analysis of the prevalence of indicators that characterize the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Preventive medicine*. 2016, 1, pp. 15-23. DOI: 10.17116/profmed201619115-23. (Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, Перова НВ, Гомыранова НВ и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;1:15-23. DOI:10.17116/profmed201619115-23).
7. Weiss LA, Pan L, Abney ME, Ober C. The sex-specific genetic architecture of quantitative traits in humans. *Nature Genetics*. 2006;38(2):218–222. DOI:10.1038/ng1726
8. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S9-17.
9. Susekov AV. Familial hypercholesterolemia: diagnose yourself and prescribe the right treatment http://xn--c1ablaclndxbf7p.xn--p1ai/familial_hypercholesterolemia/. The link is active on 25.06.2019. (Сусеков АВ. Семейная гиперхолестеринемия: сам поставь диагноз и назначь правильное лечение http://xn--c1ablaclndxbf7p.xn--p1ai/familial_hypercholesterolemia/). Ссылка активна на 07.04.2020).
10. Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazhan SS, Balakhonova TV, Barbarash OL, Boytsov SA, Bubnova MG, Voevoda MI, Galyavich AS, Gornyakova NB, Gurevich VS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Yeregin SYa, Zubareva MYu, Karpov RS, Karpov YuA, Koziolova NA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Kosmacheva ED, Martynov AI, Nebieridze DV, Pokrovsky SN, Ragino YuI, Skibitsky VV, Smolenskaya OG, Chazova IE, Shalnova SA, Shaposhnik II, Kukharchuk VV. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Revision VI. Atherosclerosis And Dyslipidemia*. 2017;3(28):5–22. (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, Арабидзе ГГ, Ахмеджанов НМ, Бажан СС, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Бубнова МГ, Воевода МИ, Галаявич АС, Горнякова НБ, Гуревич ВС, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Ерегин СЯ, Zubareva МЮ, Карпов РС, Карпов ЮА, Козиолова НА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Космачева ЕД, Мартынов АИ, Небие-ридзе ДВ, Покровский СН, Рагино ЮИ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Чазова ИЕ, Шальнова СА, Шапошник ИИ, Кухарчук ВВ. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3(28):5–22).
11. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. NICE guideline, 2008 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/familial-ypercholesterolaemiaidentification-and-management-pdf-975623384005>.
12. Sadykova DI, Galimova LF. Family hypercholesterolaemia at children: clinic, diagnostics, treatment. *Russian Journal of Perinatology And Pediatrics*. 2017;62(5):119-123. (In Russ.) DOI:0.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123. (Садькова ДИ, Галимова ЛФ. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(5):119-123. DOI:10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123).
13. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sjbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ; International FH Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation: executive summary. *J Atheroscl Thromb*. 2014;21(4):368-74.

14. Doyon A, Kracht D, Bayazit A, Deveci K, Duzova, Krmar A, R. T. (2013). Carotid Artery Intima-Media Thickness and Distensibility in Children and Adolescents: Reference Values and Role of Body Dimensions. *Hypertension*. 2013;62(3):550-556. doi:10.1161/hypertensionaha.113.01297.
15. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, Lüscher TF, Sinning D, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zamorano JL, Pinto FJ, Catapano AL; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2017;38(29):2245-2255.
16. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apheresis*. 2016;31(3):149-162.
17. Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Rozhkova TA, Duplyakov DV, Salchenko VA, Kachkovsky MA, Shaposhnik II, Genkel VV, Gurevich VS, Urazguldeeva SA, Tregubov AV, Muzalevskaya MV, Bazhan SS, Timoshchenko OV, Urvantseva IA, Kozhokar KG, Sokolov AA, Tishko VV, Boyeva OI, Bolotova EV, Namitokov AM, Kusbnaryova YuB, Kuznetsova TYu, Korneva VA, Bogdanov DYu, Chichina EE, Solovyov VM, Ershova AI, Meshkov AN, Makogonenko VI, Galyavich AS, Sadykova DI, Pomogaybo BV, Barbarash OL, Kashtalap VV, Shutemova EA, Isaeva IG, Khokhlov RA, Oleynikov VE, Avdeeva IV, Malakbov VV, Chubykina UV, Konstantinov VO, Aliyeva AS, Ovsyannikova VV, Furmenko GI, Chernykh TM, Abashina OE, Dzhanibekova AR, Slastnikova ES, Galimova LF, Duplyakova PD, Voyevoda MI. Register Of Patients With Familial Hypercholesterolemia And Patients Of Very High Cardiovascular Risk With Lipid-lowering Therapy Underperformance (RENESSANS). *Russian journal of cardiology*. 2019;25(5):7-13. (In Russ.). DOI:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13. (Ежов МВ, Близнюк СА, Тмолян НА, Рожкова ТА, Дупляков ДВ, Сальченко ВА, Качковский МА, Шапошник ИИ, Генкель ВВ, Гуревич ВС, Уразгульдеева СА, Трегулов АВ, Музалевская МВ, Бажан СС, Тимощенко ОВ, Урванцева ИА, Кожокарь КГ, Соколов АА, Тишко ВВ, Боева ОИ, Болотова ЕВ, Намитоков АМ, Кушнарёва ЮБ, Кузнецова ТЮ, Корнева ВА, Богданов ДЮ, Чичина ЕЕ, Соловьёв ВМ, Ершова АИ, Мешков АН, Макогоненко ВИ, Галлявич АС, Садыкова ДИ, Помогайбо ВВ, Барбараши ОЛ, Кашталап ВВ, Шутемова ЕА, Исаева ИГ, Хохлов РА, Олейников ВЭ, Авдеева ИВ, Малахов ВВ, Чубыкина УВ, Константинов ВО, Алиева АС, Овсянникова ВВ, Фурменко ГИ, Черных ТМ, Абашина ОЕ, Джанибекова АР, Сластникова ЕС, Галимова ЛФ, Дуплякова ПД, Воевода МИ. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019;25(5):7-13. DOI:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13).

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

- В журнале «Атеросклероз и дислипидемии» публикуются оригинальные статьи и обзоры, связанные с исследованиями липидного метаболизма, маркеров воспаления и тромбоза, нарушений липидного обмена, патологии сосудов, факторов риска и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, профилактики атеросклероза и его осложнений.
- Вопросы, касающиеся публикации материалов и статей, должны направляться по электронному адресу JAD_cardio@mail.ru. Все рукописи принимаются через сайт www.noatero.ru или по электронной почте JAD_cardio@mail.ru.
- Направление рукописи в редакцию автоматически означает согласие всех авторов данной рукописи с тем, что она будет рассмотрена на предмет возможности ее публикации в журнале.
- Все статьи рецензируются, публикация возможна только после получения положительной рецензии.
- Статья должна быть написана на русском языке. Название статьи, данные авторов и абстракт следует представить на двух языках, русском и английском.
- Печатный вариант рукописи должен иметь полуторный интервал, шрифт Times New Roman, размер 12, поля страницы по 2,0 см с обеих сторон, нумерацию страниц и содержание в следующем порядке: (1) титульная страница, (2) абстракт, (3) текст с соответствующими заголовками и заключением, (4) благодарности, (5) конфликт интересов, (6) список литературы. Текст должен быть представлен в формате Microsoft Word.
- Требуется сопроводительное письмо, в котором указываются полностью фамилия, имя, отчество авторов, должность, организация, электронная почта и личные подписи. Необходимо указать контактное лицо (автора, ответственного за переписку), его телефон (с кодом города и страны) и электронную почту.
- При оформлении текста используйте общепринятую международную систему единиц и сокращений при указании единиц измерения; при первом упоминании аббревиатуры как в тексте, так и в абстракте необходимо написать текст полностью, без сокращений, с указанием используемой аббревиатуры в скобках (далее расшифровка аббревиатуры не требуется); таблицы и рисунки располагаются по ходу текста (название указывается над таблицей/рисунком, а примечание в виде сноски со списком всех использованных аббревиатур в алфавитном порядке с расшифровкой под таблицей/рисунком). Более детально с правилами оформления текста вы можете ознакомиться на сайте журнала (www.noatero.ru).
- В разделе «Благодарности» указываются лица, которые оказали помощь и поддержку при проведении исследования, но не отвечают критериям авторства.
- В разделе «Конфликт интересов» укажите все варианты финансовой и материальной поддержки исследования, описанного в рукописи, а также проделанной работы (например, номер гранта и финансирующую организацию, отдельного автора).
- Список литературы должен быть представлен в порядке цитирования. Ссылки на литературные источники должны быть приведены согласно принятому журналом стандарту (необходимо ознакомиться на сайте журнала www.noatero.ru). Указываются фамилии и инициалы всех авторов. Ссылки на русские печатные работы должны быть указаны на двух языках, русском и английском, согласно оригинальной публикации. Авторы несут ответственность за точность и полноту представленных ссылок на литературные источники, а также за точность и аккуратность цитирований, представленных в тексте.
- При подготовке рукописи к подаче на рецензию необходимо ознакомиться с полной версией раздела «Правила для авторов», размещенной на сайте журнала (www.noatero.ru).

1. Не принимаются статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал.
2. Редколлегия оставляет за собой право вносить изменения в публикацию. Присланные статьи не возвращаются.
3. Плата за публикации с авторов не взимается.

По всем вопросам обращайтесь в редакцию журнала «Атеросклероз и дислипидемии».