

# АТЕРОСКЛЕРОЗ И ДИСЛИПИДЕМИИ

Journal of ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDEMIAS

NOA

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

ISSN 2219-8202



## В номере

### Обзоры

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Особенности терапии

Неинвазивная диагностика стабильной ишемической болезни сердца у пациентов старших возрастных категорий

Питавастин: отличительные особенности в новых реалиях

Определение концентрации липопротеида (а) в клинической практике: актуальность и нерешенные вопросы

### Оригинальные статьи

Оценка факторов риска развития атеросклероза у лиц с абдоминальным ожирением, на основе использования калькулятора Aterostop

### Клинический случай


Трудности дифференциальной диагностики атеросклеротического поражения и системных васкулитов

### Разное

Памяти Юрия Петровича Никитина

[www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)

2021 № 2

 **Репата**  
(эволокумаб)

## СПАСИТЕЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ, КОГДА РИСК ОЧЕНЬ ВЫСОК

Применение препарата Репата снижает риск сердечно-сосудистых событий на 20% (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сохраняющимся высоким уровнем ХС-ЛПНП на терапии статинами\*

\*Пациенты после ИМ, инсульта и с атеросклеротическими заболеваниями сосудов нижних конечностей исходно получали максимально переносимую дозу статинов ± эзетимиб. ХС-ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности  
Sabatine et al. 2017

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ РЕПАТА (ЭВОЛОКУМАБ) РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ 140 МГ/МЛ ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Регистрационный номер: ЛП-003574

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Эволокумаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), который избирательно соединяется с прототеин конвертазой субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), предотвращая PCSK9-опосредованный распад рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и приводит к снижению сывороточной концентрации холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП). Было показано, что у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией эволокумаб снижал ХС-ЛПНП до 75%, а также общий холестерин (ОХ), аполипопротеин В (АпоВ), холестерин липопротеинов невысокой плотности, холестерин липопротеинов очень низкой плотности, триглицериды и липопротеин (а), одновременно повышал холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеин А1 (АпоА1), улучшая соотношение ОХ/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА1. Регресс коронарного атеросклероза отмечался у 64% пациентов, получавших препарат Репата. Кроме этого, было показано, что Репата значительно снижала риск сердечно-сосудистых событий (смерть по сердечно-сосудистой причине, ИМ, инсульт, необходимость проведения процедуры коронарной реваскуляризации или госпитализации по причине нестабильной стенокардии) у взрослых с диагностированными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Относительный риск МАСЕ (смерть по сердечно-сосудистой причине, ИМ или инсульта) был достоверно снижен на 20%.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** 1) **Диагностированные сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом (инфаркт миокарда, инсульт или заболевания артерий нижних конечностей)** Репата назначается взрослым 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 гиполипидемической терапией, а также в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов или имеющих противопоказания к их применению); 2) **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 и другой гиполипидемической терапией у пациентов, не достигших целевых уровней ХС-ЛПНП при максимально переносимой дозе статина, а также в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или имеющих противопоказания к их применению); 3) **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (гоСГХС)** Репата назначается взрослым с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в комбинации с другой гиполипидемической терапией.

**ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; 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:** тяжелые почечная и печеночная (класс С по классификации Чайлд-Пью) недостаточность; беременность и период грудного вскармливания (неизвестно, выделяется ли эволокумаб с грудным молоком).

**ПОДРОБНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАМ ПРИВЕДЕНЫ В ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ, ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.**

**Диагностированное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза или первичная гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия** у взрослых: рекомендуемая доза составляет 140 мг каждые 2 недели или 420 мг раз в месяц подкожно, обе дозы являются клинически эквивалентными. **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия** взрослым и подросткам в возрасте от 12 лет: первоначальная доза составляет 420 мг раз в месяц подкожно. После 12 недель лечения частота дозирования может быть увеличена до 420 мг раз в 2 недели, если клинического ответа не наблюдается. Информация по применению у отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата.

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ:** К наиболее частым нежелательным реакциям в регистрационных исследованиях относились: назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, боль в спине, артралгия, грипп и реакции в месте инъекции. Профиль безопасности в популяции Го-СГХС аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** не требуется коррекции доз статинов при одновременном назначении с препаратом Репата.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** перед началом терапии препаратом Репата следует оценить возможные вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, нефротический синдром и гипотиреоз) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «С ОСТОРОЖНОСТЬЮ»).

За дополнительной информацией по препарату, пожалуйста, обращайтесь:

ООО «Амджен»  
Россия, 123317, Москва,  
Пресненская наб., д. 8, стр. 1, 7-й эт.  
Тел.: +7 (495) 745-0478, факс: +7 (499) 995-19-65

RU-P-145-0420-082897



Cardiovascular



ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,  
ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ



Рег. Уд.: ЛП-002855  
от 09.02.2015



## ЛИВАЗО обеспечивает:

- снижение относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смертности от всех причин на 19%<sup>1</sup>
- минимальный риск лекарственных взаимодействий<sup>2</sup>
- низкий риск возникновения НЯ, в т.ч. СД 2 типа<sup>3-7</sup>

\*НЯ – нежелательные явления

1. Taguchi I et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD). Circulation. 2018;137:1997–2009 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615; 2. Catapano A.L. Pitavastatin: a different pharmacological profile. Clin. Lipidol. 2012; 7 (3 Suppl.): 3-9; 3. Choi JY et al. Am J Cardiol. 2018 Jun 27. pii: S0002-9149(18)31257-8. doi:10.1016/j.amjcard.2018.06.017; 4. Bocgchi C, Cicero AFG. Clin Lipidol. 2012;7(suppl.1):11-16; 5. Yoshida S. ProgMed. 2007;27:1189; 6. Kawai Y et al. Drug Des Devel Ther. 2011;5:283-97; 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛИВАЗО

**Торговое наименование:** Ливазо. **Международное непатентованное наименование:** питавастатин. **Состав на одну таблетку:** действующее вещество: питавастатин кальция, эквивалентно питавастатину 1 мг, 2 мг или 4 мг. **Показания к применению:** препарат Ливазо показан для снижения повышенного общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питавастатину, вспомогательным компонентам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статины); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не изучалась). **С осторожностью:** при наличии риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, наличие в анамнезе заболеваний печени или злоупотребления алкоголем, возраст старше 70 лет. **Побочное действие:** нарушение сна (бессонница), головная боль, запор, диарея, диспепсия, тошнота, миалгия, артралгия. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд., Рахинс Ист, Рингаскиди, Ко. Корк, Ирландия. **Производитель:** Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Плошадка «Прогифарм», рю дю Лисе, Жьен, 45500, Франция. **Зарегистрировано** в МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015. **Более подробные сведения о препарате,** особенностях применения, побочных действиях и др. - см. инструкцию по применению ЛП-002855.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению  
Информация для специалистов здравоохранения

#### Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфик», 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ  
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com



# ОДИССЕЯ

## СПАСЕНИЯ ЖИЗНЕЙ\*, #



## Пралуэнт — единственный ингибитор PCSK9, ассоциированный со снижением общей смертности у пациентов, перенесших ОКС#

\* Более интенсивное снижение уровня ХС-ЛПНП ассоциировано со снижением общей смертности у пациентов с исходным уровнем ХС-ЛПНП  $\geq 2,6$  ммоль/л<sup>1</sup>.

# 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])<sup>2</sup>.

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. — Vol. 15. — P. 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. — Vol. 140 (2). — P. 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 формы семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, включая пациентов с сахарным диабетом 2-го 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 (ЛП а) и повышения концентраций 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 липидмодифицирующей 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 липидмодифицирующей 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 липидмодифицирующей терапией; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам липидмодифицирующей терапии у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. 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 ротоглотке, 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 «Санофи-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](http://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

### № 2 (43) 2021

#### Главный редактор

**И. В. Сергиенко** (Москва)

#### Заместители главного редактора

**Г. Г. Арабидзе** (Москва)

**М. В. Ежов** (Москва)

#### Научные редакторы

**С. И. Проваторов** (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)

**В. В. Кухарчук** (Москва)

**И. Е. Чазова** (Москва)

**А. И. Каминный** (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)

**В. В. Скибицкий** (Краснодар)

**А. А. Ширяев** (Москва)

#### Редакционный совет

**А. А. Абдуллаев** (Махачкала)

**Ф. Бартер** (Австралия)

**М. Вравлик** (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)

**А. В. Концевая** (Москва)

**П. Лансберг** (Нидерланды)

**И. В. Логачева** (Ижевск)

**Ю. М. Лопатин** (Волгоград)

**А. Н. Мешков** (Москва)

**В. Э. Олейников** (Пенза)

**Ю. П. Никитин** (Новосибирск)

**Ю. М. Поздняков** (Московская обл.)

**А. И. Попугаев** (Вологда)

**А. В. Родионов** (Москва)

**Р. И. Сайфутдинов** (Оренбург)

**В. В. Симерзин** (Самара)

**В. Н. Смирнов** (Москва)

**О. Г. Смоленская** (Екатеринбург)

**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](http://www.noatero.ru)) и на сайте Научной электронной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

Правила для авторов: [www.noatero.ru](http://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° 2 (43) 2021****Editor-in-Chief****I. V. Sergienko** (Moscow)**Deputy Editors****G. G. Arabidze** (Novosibirsk)**M. V. Ezhov** (Moscow)**Senior Editors****S. I. Provatorov** (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)**A. I. Kaminniy** (Moscow)**Y. A. Karpov** (Moscow)**G. A. Konovalov** (Moscow)**V. O. Konstantinov**  
(Saint Petersburg)**V. V. Kukharchuk** (Moscow)**P. P. Malyshev** (Moscow)**A. I. Martynov** (Moscow)**S. N. Pokrovskii** (Moscow)**D. I. Sadykova** (Kazan)**A. N. Samko** (Moscow)**V. V. Skibitskii** (Krasnodar)**A. A. Shiryaev** (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)**A. V. Kontcevaya** (Moscow)**P. J. Lansberg** (Netherlands)**I. V. Logacheva** (Izhevsk)**Y. M. Lopatin** (Volgograd)**A. N. Meshkov** (Moscow)**V. E. Oleynikov** (Penza)**A. I. Popugaev** (Vologda)**Y. M. Pozdnyakov** (Moscow region)**A. V. Rodionov** (Moscow)**R. I. Sayfutdinov** (Orenburg)**S. V. Shalaev** (Tyumen)**S. V. Shlyk** (Rostov-on-Don)**V. V. Simerzin** (Samara)**V. N. Smirnov** (Moscow)**O. G. Smolenskaya** (Ekaterinburg)**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](http://www.noatero.ru)) and within the Russian Science Citation Index ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

Instructions for Authors: [www.noatero.ru](http://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

<b>Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Особенности терапии</b> И. В. Сергиенко, П. К. Резинкина .....	5
<b>Неинвазивная диагностика стабильной ишемической болезни сердца у пациентов старших возрастных категорий</b> С. Г. Козлов, О. В. Чернова, Ф. Н. Палеев .....	24
<b>Питавастатин: отличительные особенности в новых реалиях</b> М. В. Ежов, М. А. Матвеева, И. А. Алексеева .....	35
<b>Определение концентрации липопротеида(а) в клинической практике: актуальность и нерешенные вопросы</b> О. И. Афанасьева, М. В. Ежов, С. Н. Покровский .....	47

### Оригинальные статьи

<b>Оценка факторов риска развития атеросклероза у лиц с абдоминальным ожирением на основе использования калькулятора Aterostop</b> П. П. Малышев, М. Ю. Зубарева, А. А. Аншелес, И. В. Сергиенко .....	57
---	----

### Клинический случай

<b>Трудности дифференциальной диагностики атеросклеротического поражения и системных васкулитов</b> О. М. Драпкина, К. Э. Имамгаязова, С. А. Бернс, И. В. Кузнецова, И. И. Алмазова, Т. А. Рябина, Р. Н. Шепель, А. И. Ершова .....	66
---	----

### Разное

<b>Памяти Юрия Петровича Никитина .....</b>	<b>73</b>
<b>Правила для авторов .....</b>	<b>75</b>

# Contents

## Reviews

<b>New coronavirus infection COVID-19 and cardiovascular diseases. Therapy features</b> I. V. Sergienko, P.K. Rezinkina .....	5
<b>Non-invasive diagnosis of stable coronary artery disease in older adults</b> S. G. Kozlov, O. V. Chernova, F.N. Paleev .....	24
<b>Pitavastatin: distinctive features in a new reality</b> M. V. Ezhov, M. A. Matveeva, I. A. Alekseeva .....	35
<b>Analysis of the concentration of lipoprotein(a) in clinical practice: relevance and unsolved issues</b> O. I. Afanasyeva, M. V. Ezhov, S. N. Pokrovsky .....	47

## Original articles

<b>Assessment of risk factors for atherosclerosis in individuals with abdominal obesity, based on the use of the Aterostop calculator</b> P. P. Malyshev, M.Yu. Zubareva, A.A. Ansheles, I.V. Sergienko .....	57
--	----

## Clinical case

<b>Difficulties of differential diagnostics of atherosclerotic disease and systemic vasculitis</b> O. M. Drapkina, K. E. Imamgayazova, S. A. Berns, I. V. Kuznetsova, I. I. Almazova, T. A. Ryabinina, R. N. Shepel, A. I. Ershova .....	66
--	----

## Other

<b>In the memory of Yu. P. Nikitin</b> .....	73
<b>Instructions for authors</b> .....	75

# Новая коронавирусная инфекция COVID–19 и сердечно–сосудистые заболевания. Особенности терапии

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0001

© И. В. Сергиенко, П. К. Резинкина

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

Для цитирования: Сергиенко Игорь Владимирович, Резинкина Полина Константиновна. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Особенности терапии. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;2(43):5–23.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0001

## Абстракт

Одной из ключевых тем, обсуждаемых в 2020 г., стала пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Число заболевших по Российской Федерации по состоянию на декабрь 2020 г. превысило 3 млн человек. До настоящего момента значительную долю среди них составляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В настоящем обзоре представлены актуальные данные о механизмах повреждения сердца новым вирусом, факторах риска и особенностях медикаментозной терапии для таких пациентов с акцентом на лекарственное взаимодействие противовирусной терапии и различных групп лекарственных веществ, используемых при лечении сердечно-сосудистой патологии.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, АПФ-2, поражение сердца, кардиотоксичность, гидроксихлорохин, мониторинг, лекарственное взаимодействие.

## New coronavirus infection COVID–19 and cardiovascular diseases. Therapy features

I. V. Sergienko, P. K. Rezinkina

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

## Abstract

The new coronavirus infection (COVID-19) pandemic became one of the main subjects discussed in 2020 year. The number of cases in the Russian Federation as of December 2020 was over 3000000 people. A significant proportion of them still consist of patients with cardiovascular diseases. This review presents the up-to-date data on mechanisms of coronavirus heart damage, risk factors and features of the medication therapy for these patients, focused on drug interaction of antiviral therapies with different drug groups used for cardiovascular diseases treatment.

**Key words:** coronavirus infection, ACE-2, heart damage, cardiotoxicity, Hydroxychloroquine, monitoring, drug interaction.

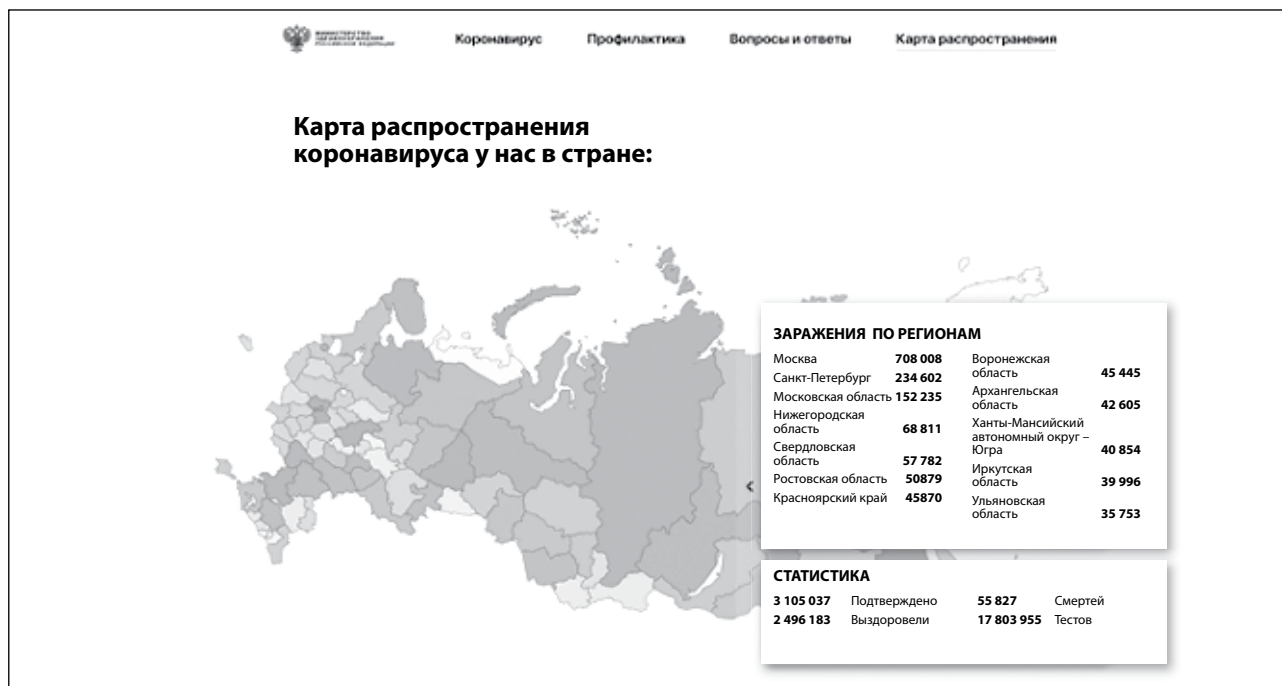
В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. 11 марта

2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о статусе пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [1].

## Эпидемиология

По состоянию на 29.12.2020 в мире были инфицированы 81 338 464 человек, из них скончались 1 775 661 (2,18%), выздоровели 46 054 686 (56,62%) человек. По данным Center for Systems



**Рисунок 1.** Карта распространения COVID-19 по регионам РФ (данные на 29.12.2020) [3]

Science and Engineering (CSSE) Университета Джонса Хопкинса (США), Российская Федерация находится на 4-м месте по уровню заболеваемости (1-е – США, 2-е – Индия, 3-е – Бразилия) и на 8-м месте по уровню смертности (1-е – США, 2-е – Бразилия, 3-е – Индия). В Российской Федерации на 29.12.2020 инфицированы 3 073 923 человека, из них скончались 55 107 (1,79%), выздоровели 2 470 783 (80,37%) человека [2].

### Этиология и патогенез

SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*. Учитывая высокую патогенность, SARS-CoV-2 отнесен ко II группе патогенности.

**Основные пути передачи:** воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактный. Возможность и значимость фекально-орального пути изучаются ввиду подтвержденного выделения жизнеспособного вируса в кале. Возможна передача от заболевших лиц и бессимптомных носителей [1].

Устойчивость вируса в окружающей среде: в аэрозоле – 3 ч; на поверхностях из пластика – до 72 ч, из нержавеющей стали – 48 ч, из меди – 4 ч, на картоне – 24 ч. Обсуждается устойчивость до 17 дней, согласно результатам исследования вспышки на двух круизных лайнерах [4,5].

Инфицирование клетки хозяина происходит через экзопептидазу рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2). Экспрессия АПФ-2 имеется в легочной ткани (альвеолоциты II типа), миокарде, почках, эндотелии, эпителии кишечника, что повышает вероятность полиорганного поражения и ассоциированный риск неблагоприятных исходов.

Основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение, которое, в свою очередь, при тяжелом течении переходит в острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [1, 4].

### Клиническая картина в зависимости от степени тяжести

Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 суток. В среднем у 50% инфицированных заболевание протекает бессимптомно. Примерно в 80% случаев наблюдается легкое течение инфекционного процесса, в 15% – тяжелое, в 5% – критически тяжелое.

#### • Легкое течение

Температура тела < 38°C. Неспецифичные симптомы (при легких формах): лихорадка (44–98%), кашель (46–82%), одышка (20–64%), симптомы со стороны верхних дыхательных путей, заложенность носа (5–25%), симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (10%; обычно манифестируют до появления респираторных симптомов).

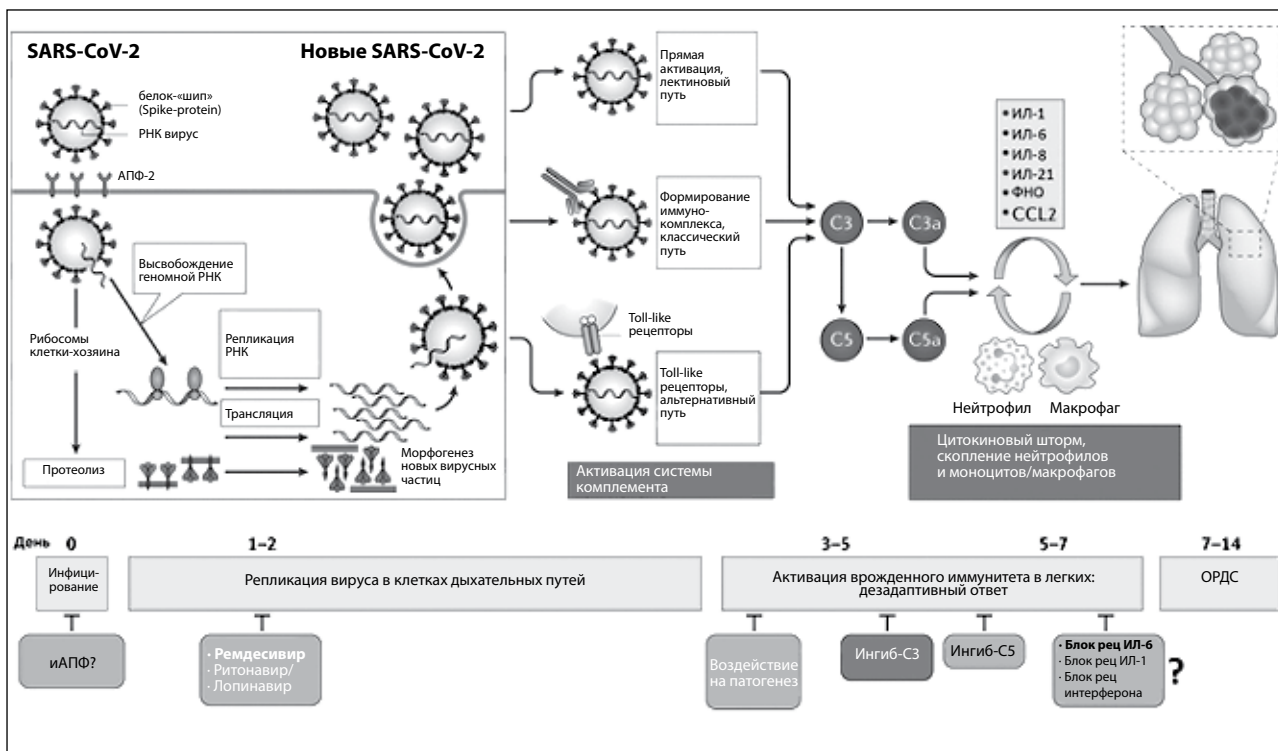
#### • Среднетяжелое течение

Температура тела > 38°C. ЧДД > 22/мин. SpO<sub>2</sub> < 95%. Одышка при физических нагрузках. Объем поражения легких при компьютерной томографии (КТ) минимальный или средний (КТ 1–2). С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови > 10 мг/л.

#### • Тяжелое течение

Частота дыхательных движений (ЧДД) > 30/мин. SpO<sub>2</sub> ≤ 93%. PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> ≤ 300 мм рт. ст. Снижение уровня сознания, агитация. Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое – менее 60, диурез менее 20 мл/ч). Объем поражения легких при КТ значительный или

Рисунок 2. Механизм внедрения вируса в ткани



субтотальный (КТ 3–4). Лактат артериальной крови > 2 ммоль/л. qSOFA > 2 баллов.

- **Крайне тяжелое течение**

Стойкая фебрильная лихорадка. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Острая дыхательная недостаточность (ОДН) с необходимостью респираторной поддержки (инвазивной вентиляции легких). Септический шок. Полиорганная недостаточность. Объем поражения легких при КТ критической степени, значительный или субтотальный (КТ 4) или картина ОРДС [1].

### Сочетание COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний

В сложившейся эпидемиологической ситуации в особую группу риска были выделены пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Сочетание кардиальной патологии и COVID-19 является одним из наиболее значимых предикторов неблагоприятного прогноза для данных пациентов, факторы риска:

- демографические: возраст > 65 лет, мужской пол;
- сопутствующие заболевания: ССЗ, заболевания легких, сахарный диабет (СД), злокачественные новообразования, иммуносупрессия;

\* Артериальная гипертензия (АГ) и СД – наиболее частые (до 30%) сопутствующие состояния при COVID-19 [4].

- результаты лабораторных исследований: тяжелая лимфопения, повышение тропонина, креатинина, лактатдегидрогеназы, СРБ, D-димера;
- высокий показатель по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – Последовательная оценка органной недостаточности).

Летальность колеблется от 1 до 5% (уровни существенно различаются в зависимости от страны, возраста, сопутствующих состояний, доступности медицинских ресурсов, уровня охвата населения диагностикой и готовности системы к оказанию помощи большому числу пациентов с тяжелым течением). Однако следует выделить – суммарно компонент сердечной патологии (сердечная недостаточность) фигурирует примерно в 40% случаев смерти пациентов с COVID-19 [1]:

- ~53% – дыхательная недостаточность;

- ~33% – сочетание дыхательной и сердечной недостаточности;

- ~7% – сердечная недостаточность.

К примеру, в Китае при средней летальности 2,4% ( $n = 72\ 314$ ) у пациентов с COVID-19 наличие ССЗ увеличивает ее до 10,5% (АГ – 6%, СД – 7,3%) [4].

Следует отметить, что летальность при наличии ССЗ отмечена преимущественно у пациентов пожилого и старческого возраста (табл. 1), что ассоциировано с большей распространенностью ССЗ в данных возрастных группах, функциональными нарушениями иммунной системы, а также с более частыми явлениями кардиотоксичности на фоне сниженного метаболизма при проведении этиотропной терапии коронавирусной инфекции.

### Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

При течении коронавирусной инфекции поражение сердца и сосудистой системы происходит несколькими путями:



**Таблица 1.** Вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19 в зависимости от возрастной группы [6]

Возраст	Вероятность летального исхода
≤ 49 лет	0,2–0,4%
50–59 лет	1,3%
60–69 лет	3,6%
70–79 лет	8%
≥ 80 лет	14,8%

### 1. Непосредственное цитопатическое действие вируса на кардиомиоциты

SARS-CoV-2 напрямую проникает в кардиомиоциты через АПФ-2 рецепторы, что приводит к развитию миокардита. В анализах крови наблюдается повышение сердечного тропонина.

**! Оценка уровня сердечного тропонина не позволяет дифференцировать, но помогает выявить острое поражение сердца при COVID-19, поэтому должна быть использована в обязательном порядке для первичной диагностики острого поражения миокарда [7].**

### 2. Поражение микроциркуляторного русла

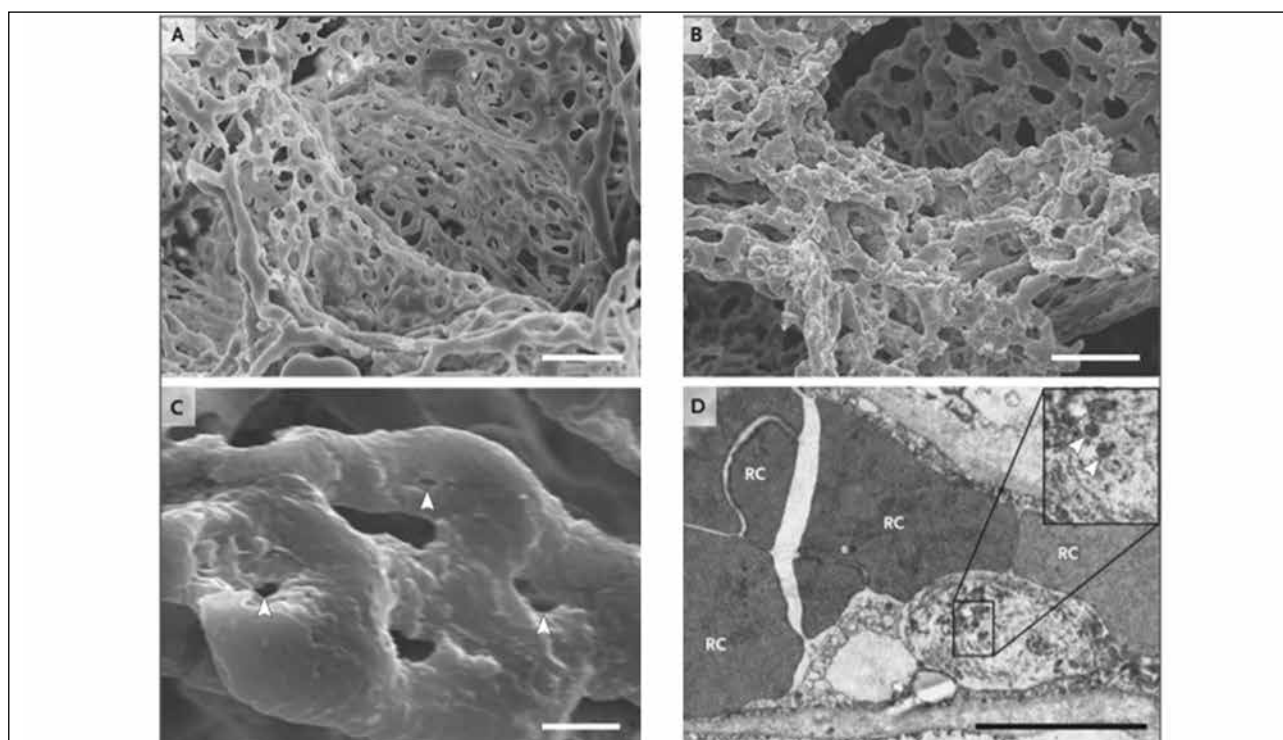
Происходит за счет нескольких механизмов, наиболее вероятным из которых также является прямое вирусное повреждение клеток эндотелия коронарных артерий. Дополнительно повреждение осуществляется за счет ангиоспазма, гипоперфузии, повышенной сосудистой проницаемости.

Отмечены тяжелые поражения микроциркуляторного русла с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), которые оказались наиболее выраженными в легких и почках [1, 4].

### 3. Провоспалительное и цитокиновое влияние на миокард

Согласно позиции American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA), главным механизмом острого поражения сердца при

**Рисунок 3.** Микрососудистые изменения в легких у пациентов, умерших от COVID-19 [8]



*Примечания.* На панелях А и В показаны сделанные с помощью сканирующего электронного микроскопа микрофотографии микрососудистых коррозионных слепков (полученных путем наливки сосудов) из тонкостенного альвеолярного сплетения здорового легкого (панель А) и существенные архитектурные нарушения, наблюдаемые в легких, поврежденных при COVID-19 (панель В). Потеря четко видимой иерархии сосудов в альвеолярном сплетении является следствием образования новых кровеносных сосудов в результате инвагинального ангиогенеза. Панель С показывает локализацию инвагинального столбика (указано стрелками) при более высоком увеличении. Панель D представляет собой трансмиссионную электронную микрофотографию, показывающую ультраструктурные особенности разрушения эндотелиальных клеток и SARS-CoV-2, видимые внутри клеточной мембраны (указано стрелками) (шкала 5 мкм).

COVID-19 является патологический системный воспалительный ответ, проявляющийся «цитокиновым штормом», который, в свою очередь, вызван дисбалансом ответа Т-хелперных клеток 1 и 2 типа и способствует развитию полиорганной недостаточности.

Также «цитокиновый шторм» и вирус-индуцированное воспаление создают дестабилизацию и, как следствие, разрыв атеросклеротической бляшки, приводящий к развитию острого инфаркта миокарда (ОИМ) 1 типа [1, 4].

#### 4. Дыхательная дисфункция и гипоксия

В работе L. Wenzhong и L. Hualan описано патологическое воздействие вируса на эритроциты. Поверхностные белки SARS-CoV-2 способны связываться с бета-цепью гидроксигемоглобина, в результате чего порфилин диссоциирует от железа, что приводит к гемической гипоксии. В крови в этот период отмечается нарастание уровня ферритина [9, 10].

Повреждение кардиомиоцитов обусловлено созданным окислительным стрессом, нарастанием внутриклеточного ацидоза, а также повреждением митохондрий.

На фоне дыхательной, тканевой и гемической гипоксии возникает дисбаланс между возросшими метаболическими потребностями миокарда и снижением сердечного резерва, что приводит к развитию ОИМ 2 типа [1, 4].

#### 5. Нарушения свертывания крови

На начальных стадиях заболевания характерно развитие гиперкоагуляции без признаков потребления, что сопряжено с риском развития тромботических осложнений. Частота тромботических осложнений колеблется, по данным разных наблюдений, от 8 до 27%, клинически они проявляются тромбоэмболией системы легочных артерий (ТЭЛА), тромбозами глубоких вен (ТГВ), ишемическим инсультом, острым коронарным синдромом (ОКС).

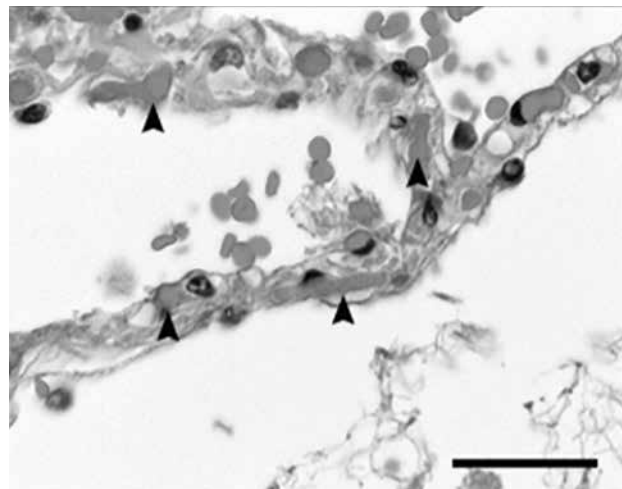
Факторами риска развития тромботических осложнений являются старший возраст, длительное пребывание больного в ОРИТ.

Синдром ДВС развивается, как правило, на поздних стадиях заболевания. Встречается примерно у 71,4% умерших и лишь у 0,6% выживших пациентов [1, 4].

#### 6. Нарушение работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

АПФ-2 представляет собой аминокептидазу, связанную с мембраной клетки, и играет жизненно важную роль в сердечно-сосудистой и иммунной системах. В частности, участвует в развитии АГ и СД. Рецепторы и сигнальные пути АПФ-2 вовлечены в каскад прямого вирусного повреждения сердца. При достаточной вирусной нагрузке экспрессия рецепторов АПФ-2 снижается, что приводит к дисрегуляции системы РААС [4, 9, 11].

**Рисунок 4.** Микротромбы в межальвеолярных перегородках легкого у пациента, умершего от COVID-19 (указаны стрелками) [8]



#### Кардиотоксичность при лечении COVID-19

Среди препаратов для лечения COVID-19 off-label одной из первых была отмечена группа противопротозойных (противомалярийных) лекарственных средств, а именно гидроксихлорохин и мефлохин. Гидроксихлорохин также применяется при лечении пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка) за счет противовоспалительного и иммуносупрессивного эффектов [1].

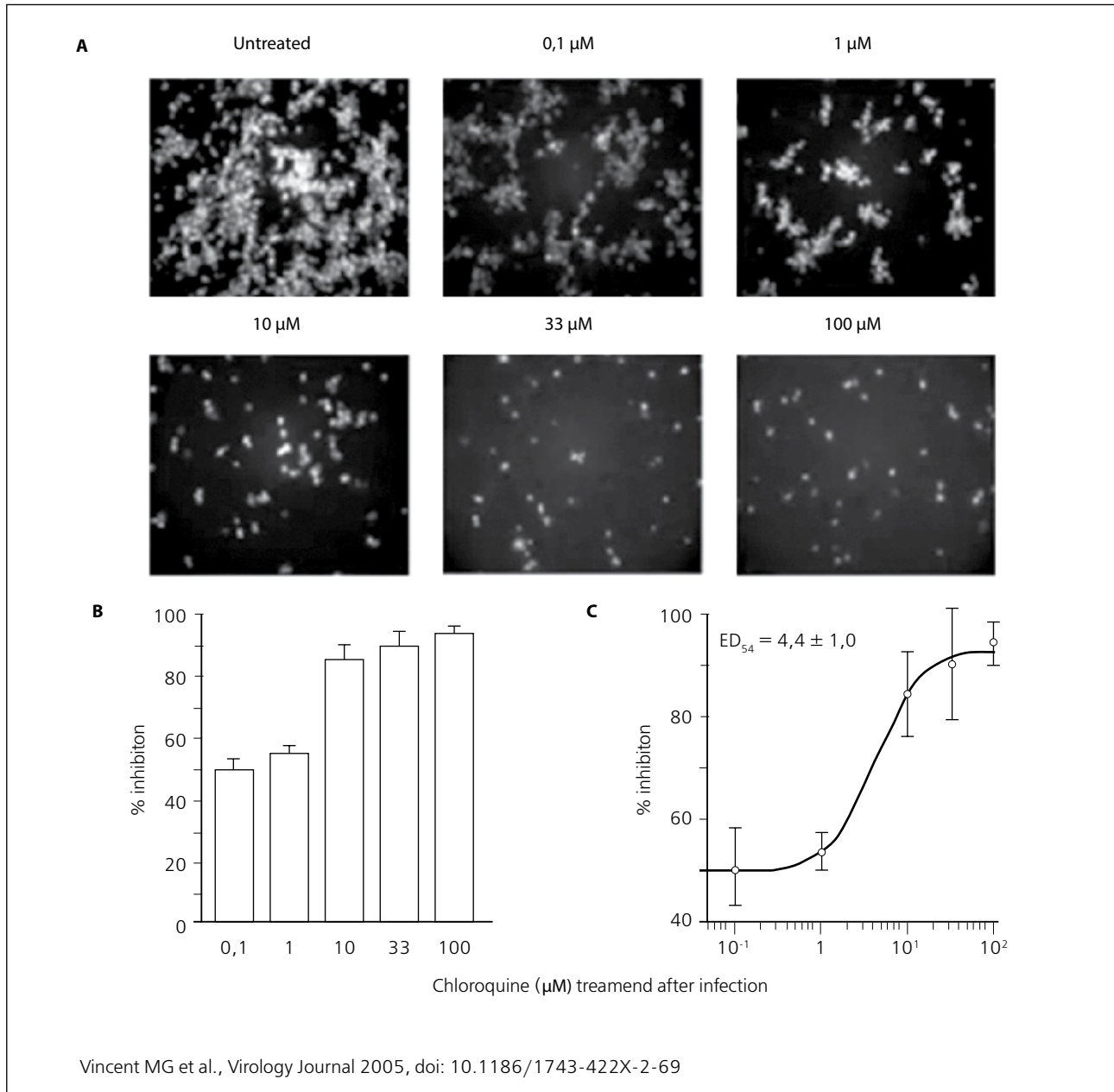
Механизм действия этих препаратов в отношении вирусных инфекций до конца не изучен, среди предполагаемых вариантов их воздействия на COVID-19 отмечаются: повышение эндосомальной pH, блокирование терминального гликозилирования рецепторов АПФ-2 и снижение распространения вируса в культуре клеток при назначении терапевтических доз (рис. 5).

В небольших клинических исследованиях было показано, что комбинация азитромицина с гидроксихлорохином усиливает противовирусный эффект последнего [1].

Однако на сегодняшний день опыт применения гидроксихлорохина показывает обоснованность его назначения только в определенных группах пациентов в низких дозах в первые 3–5 дней заболевания в условиях стационара, что обусловлено частотой развития желудочковых нарушений ритма (желудочковая тахикардия (ЖТ) типа torsade-de-pointes) на фоне удлинённого интервала Q–T.

Следует отметить, что Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) прекратила научные изыскания в группе лечения гидроксихлорохином в рамках исследования эффективных препаратов для борьбы с COVID-19 Solidarity. Решение принято с учетом данных, указывающих на то, что применение гидроксихлорохина не приводит к сокращению



**Рисунок 5.** Хлорохин блокирует распространение вируса в культуре клеток [9]

смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартом оказания помощи.

По данным французских центров фармаконадзора, из 120 поступивших за месяц спонтанных сообщений о развитии неблагоприятных побочных реакций (НПР) у больных с COVID-19 85,8% связаны с использованием гидроксихлорохина, причем в половине случаев препарат был назначен совместно с азитромицином. При этом половина сообщений приходилась на пациентов моложе 65 лет. Эти данные коррелируют и с результатами других международных регистров [1].

Контроль ЭКГ при наличии COVID-19 проводится у мужчин старше 55 лет, женщин старше 65 лет, лиц любого возраста с ССЗ в анамнезе, а также всякий

раз при появлении жалоб на ощущение сердцебиения, перебоев в работе сердца, боли/дискомфорта в кардиальной области, эпизодов слабости и головокружения, синкопальных состояний (клинический мониторинг). При достижении порогового значения  $Q-T$  (480 мс и более по Bazett formula) по рекомендации кардиолога индивидуально назначаются бета-адреноблокаторы [1, 4, 12].

Амбулаторное применение гидроксихлорохина в условиях отсутствия возможности регулярного контроля ЭКГ и биохимического анализа крови ограничено ведением больного с обязательным соблюдением двух ограничительных условий: низкий риск лекарственно-ассоциированного удлинения интервала  $Q-T$  по шкале Тисдейла ( $\leq 6$  баллов) и отсутствие дополнительных факторов риска

**Таблица 2.** Оценка риска пролонгации Q–Tс (шкала Tisdale et al.) [9]

Факторы риска	Баллы
Возраст $\geq 68$ лет	1
Женский пол	1
Петлевой диуретик	1
Сыворотка $K^+ \leq 3,5$ мэкв/л	2
Исходный Q–Tс $\geq 450$ мс	2
Острый ИМ	2
$\geq 2$ Q–Tс-пролонгирующие препараты	3
Сепсис	3
Сердечная недостаточность	3
1 Q–Tс-пролонгирующий препарат	3
Максимальная оценка риска	21

Примечание:  $\leq 6$  баллов – низкий риск (ЭКГ-контроль);  
 7–10 баллов – умеренный риск (ЭКГ-контроль через день);  
 $\geq 11$  баллов – высокий риск (исключение ЛС, удлиняющих интервал Q–T, помимо гидроксихлорохина и азитромицина).

удлинения интервала Q–Tс (нарушения сердечного ритма, почечная и печеночная недостаточность, гепатит, гематологические заболевания, псориаз) [1].

### Лекарственная терапия особых групп пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями

#### Пациенты с артериальной гипертензией

В начале пандемии COVID-19 была популярна гипотеза, что прием ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II типа (БРА) увеличивает вероятность заболевания COVID-19. С тех пор многочисленные исследования опровергли данную теорию [13].

В экспериментах на животных в различных органах, включая сердце, отмечались повышенные экспрессия и активность АПФ-2 при терапии иАПФ или БРА. Кроме того, более поздние данные свидетельствуют об увеличении секреции АПФ-2 в моче у пациентов с гипертонической болезнью, принимавших Олмесартан. Возник вопрос, может ли ингибирование РААС повысить риск неблагоприятного исхода COVID-19 в результате усиления регуляции АПФ-2 и увеличения вирусной нагрузки.

В настоящее время нет данных, подтверждающих причинно-следственную связь между активностью АПФ-2 и смертностью, связанной с SARS-CoV-2. Кроме того, экспрессия АПФ-2 не обязательно коррелирует со степенью инфицирования – в некоторых типах клеток, экспрессирующих АПФ-2, наблюдалось отсутствие вируса. В то же время инфекция присутствовала в клетках, явно не имеющих АПФ-2.

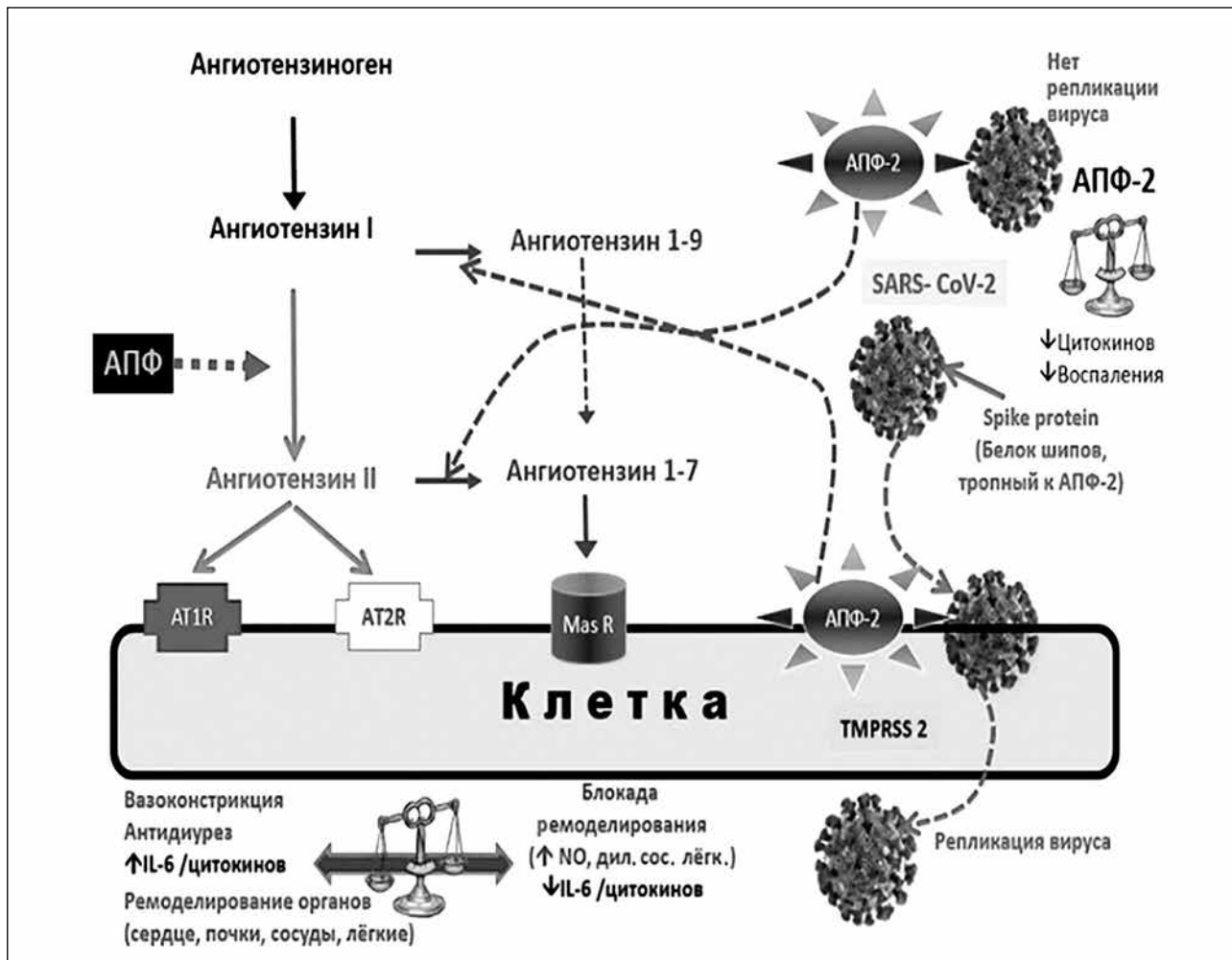
Ингибиторы АПФ (ACE-Is) и БРА (ARBs) повышают экспрессию и активность АПФ-2 (ACE2). Доказательств, что это теоретически может увеличить вирусную нагрузку и ухудшить исход, нет. Напротив, АПФ-2 разрушает ангиотензин-II (Ang-II) до ангиотензина 1–7 (Ag-1–7), тем самым уменьшая вредные эффекты, опосредованные рецептором ангиотензина-II. Растворимые АПФ-2 (rACE2) затрагивают оба механизма посредством связывания SARS-CoV-2 и деградации ангиотензина-II до ангиотензина 1–7.

Полученные данные свидетельствуют о защитной роли сартанов в отношении поражения легких COVID-19 и дают основание предположить, что именно первичная активация РААС, а не ее ингибирование усиливает поражение легочной системы у пациентов с ССЗ [14].

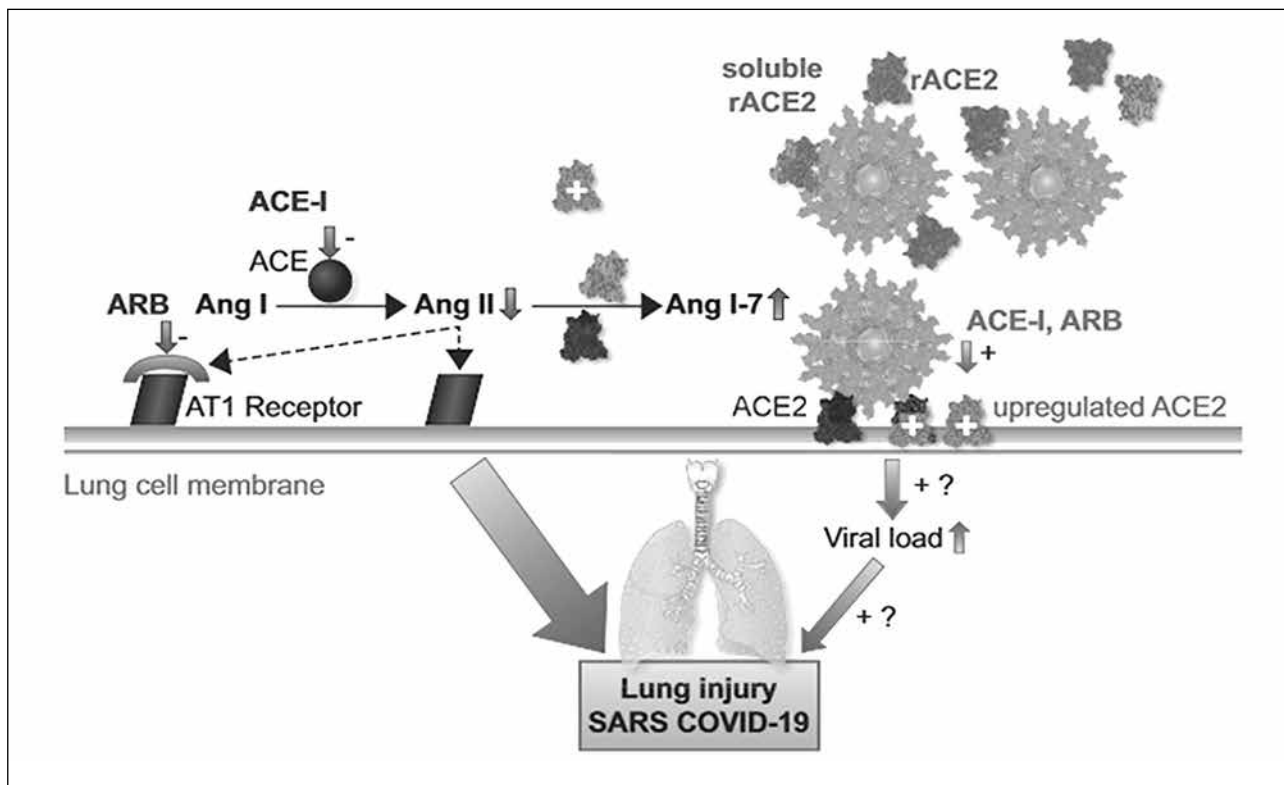
1 сентября 2020 г. на ежегодном Конгрессе Европейского общества кардиологов были озвучены результаты первого рандомизированного клинического исследования BRACE CORONA, в котором оценивалась роль иАПФ/БРА у пациентов с COVID-19. В исследование были включены 659 пациентов из 29 городов Бразилии, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией и длительно находящихся на терапии иАПФ/БРА. Пациенты на терапии тремя и более антигипертензивными препаратами, на терапии антагонистами рецепторов неприлизина (АРНИ), а также пациенты с нестабильной гемодинамикой были исключены из исследования. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа продолжала прием иАПФ/БРА, 2-я группа – прекратила прием. Длительность наблюдения составила



**Рисунок 6.** Взаимосвязь РААС и SARS-CoV-2 [9]



**Рисунок 7.** Возможные эффекты РААС и ее блокады при поражении легких, связанном с SARS-CoV-2 [14]

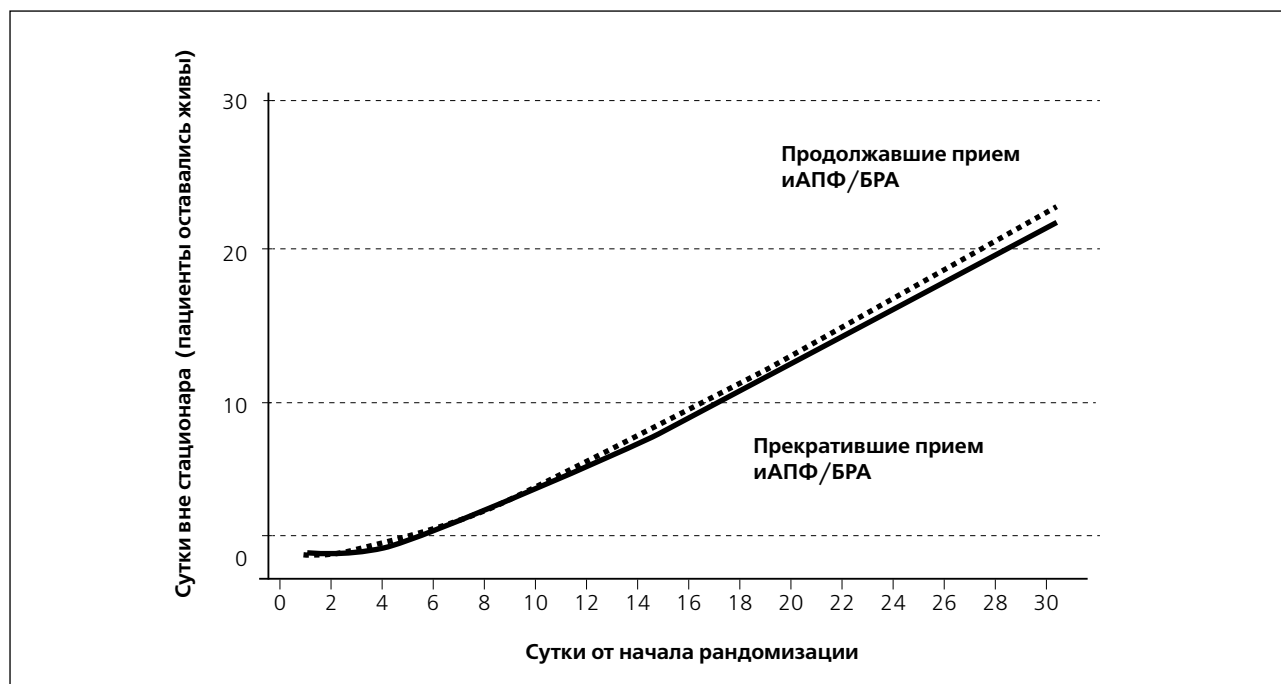


30 дней. В качестве первичной конечной точки было выбрано среднее значение числа дней из 30, которые пациенты оставались живы и находились вне стационара. В группе продолжавших прием оно составило 22,9; в группе отмены – 21,9 ([HR] 0,95; 95% [CI] 0,90–1,01;  $p=0,09$ ). Достоверная разница между группами составила 1,1 суток (95% CI –2,33–0,17). Частота смерти от всех причин через 30 дней составила 2,7% в группе продолжив-

ших прием иАПФ/БРА и 2,8% – в группе отмены (HR 0,97).

По результатам исследования был сделан вывод об отсутствии клинической пользы от прекращения приема иАПФ/БРА пациентами с COVID-19. Также отмена данных групп препаратов не оказывала влияния на течение инфекции и не влияла на выживаемость этих пациентов [15].

**Рисунок 8.** Исследование BRACE CORONA, 2020 г. Первичная конечная точка: среднее значение числа дней из 30, которые пациенты оставались живы и находились вне стационара [15]



## Пациенты с дислипидемией

### Статины

Статины оказывают множественные иммуномодулирующие эффекты и могут способствовать повышению врожденного противовирусного иммунного ответа. В эксперименте на моделях, инфицированных вирусом гриппа, комбинация статинов и кофеина снижала выраженность повреждения легких [4].

При подтверждении COVID-19 прием статинов не прекращается в случае, если они были уже назначены. При наличии показаний для терапии статинами и в отсутствие противопоказаний рекомендовано рассмотреть вопрос о назначении терапии статинами. На протяжении лечения инфекции необходим контроль за печеночными ферментами и риском рабдомиолиза [1].

- Лопинавир + ритонавир – возможен прием аторвастатина (максимальная доза 20 мг) или розувастатина (максимальная доза 10 мг)

с наименьшей возможной дозы с последующей титрацией. Допустим прием правастатина и питавастатина.

**! Не назначать ловастатин и симвастатин [4, 16, 17].**

### Другие гиполипидемические препараты

По данным группы изучения лекарственного взаимодействия Ливерпульского университета (обновление от 13.07.2020 г.) при сочетании противовирусной терапии COVID-19 с приемом ингибиторов всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиб), фибратов (фенофибрат, безафибрат, клофибрат), ингибиторов PCSK-9 (эволокумаб), полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты в составе рыбьего жира) клинически значимого взаимодействия не ожидается.

- Сочетание гемфиброзила с хлорохином, гидроксихлорохином потенцирует действие последних и может потребовать коррекции дозы и усиленного ЭКГ-мониторинга [16].

**Таблица 3.** Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с иАПФ [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Беназеприл	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Каптоприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Цилазаприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Эналаприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Фозиноприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑y	↔g	↔g	↔g
Лизиноприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Периндоприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Хинаприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Рамиприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Трандолаприл	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир, AZM – азитромицин, CLQ – Хлорохин, FAVI – фавипинавир, HCLQ – гидроксихлорохин, IFN-β – интерферон-бета, LPV/r – Лопинавир/Ритонавир, NTZ – Нитазоксанид, RDV – Ремдесивир, RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта.

o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; y – взаимодействие ЛС в комбинации слабой степени, коррекция доз/дополнительный мониторинг не обязательны; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

**Таблица 4.** Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с БРА [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Кандесартан	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Эпросартан	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Ирбесартан	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↓y	↔g	↔g	↔g
Лозартан	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↓y	↔g	↔g	↔g
Олмесартан	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Телмисартан	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Валсартан	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипинавир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта.

o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; y – взаимодействие ЛС в комбинации слабой степени, коррекция доз/дополнительный мониторинг не обязательны; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

### Пациенты с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС)

#### Ключевые позиции тактики ведения [4].

- Продолжить прием всех рекомендованных препаратов с особым вниманием к терапии, стабилизирующей бляшку (статины, ацетилсалициловая кислота, блокаторы РААС, бета-блокаторы).
- Рассмотреть возможность усиления антитромбоцитарной терапии у пациентов с предшествующими вмешательствами на коронарных артериях.
- Исключить острое коронарное событие (ЭКГ, анализ уровня тропонина).

- Рассмотреть индивидуально в зависимости от клинических проявлений необходимость визуализирующих методов (ЭхоКГ, КТ сердца, коронарной ангиографии).

#### Антиромбоцитарные препараты

- Лопинавир + ритонавир – посредством ингибирования ферментов группы CYP3A4 цитохрома P450 могут влиять на активность ингибиторов P2Y<sub>12</sub>, что сопровождается снижением концентрации активных метаболитов клопидогрела и прасугрела и повышением концентрации тикагрелора.



**Таблица 5.** Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с гиполипидемическими препаратами [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Аторвастатин	↑o	↑1% g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑490% o	↔g	↔g	↔g
Ловастатин	↑r	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑r	↔g	↔g	↔g
Питавастатин	↑31% y	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↓20% g	↔g	↔g	↔g
Правастатин	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑33% g	↔g	↔g	↔g
Розувастатин	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑108% o	↔g	↔g	↔g
Симвастатин	↑r	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑r	↔g	↔g	↔g
Флувастатин	↑y	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Безафибрат	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Клофибрат	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Фенофибрат	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Эзетимиб	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Эволокумаб	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
ПНЖК	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Гемфиброзил	↔g	↔g	↑o	↔g	↑o	↔g	↓41% y	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир, AZM – азитромицин, CLQ – хлорохин, FAVI – фавипинавир, HCLQ – гидроксихлорохин, IFN-β – интерферон-бета, LPV/r – лопинавир/ритонавир, NTZ – нитазоксанид, RDV – ремдесивир, RBV – рибавирин, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – Потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. ↑↑ – потенциальное усиление эффекта противовирусного (COVID-19) препарата % - увеличение/снижение AUC по данным исследований лекарственного взаимодействия.

r – комбинация ЛС недопустима; o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; y – взаимодействие ЛС в комбинации слабой степени, коррекция доз/дополнительный мониторинг не обязательны; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

При необходимости назначения ингибитора P2Y12 препаратом выбора является прасугрел. В случае наличия противопоказаний к его приему могут быть использованы другие препараты данного класса при условии контроля функциональной активности тромбоцитов с применением анализаторов [4, 16].

Пациентам любого возраста, принимающим ацетилсалициловую кислоту (АСК) в низких дозах при заболеваниях сердца, следует продолжить ее прием. Подтвержденная или подозреваемая инфекция COVID-19 не является поводом для прекращения приема АСК [4].

#### Бета-адреноблокаторы

• Азитромицин, хлорохин, гидроксихлорохин при одновременном приеме с бета-блокаторами требуют дополнительного ЭКГ-контроля ввиду риска удлинения интервала P–R и интервала Q–T [16].

#### Пациенты с нарушениями ритма сердца

Причины развития аритмий при COVID-19 не определены, могут быть обусловлены нарушениями

метаболизма, гипоксией, нейрогормональными или воспалительными изменениями в условиях вирусной инфекции у пациентов как с наличием ССЗ в анамнезе, так и без. Возможный механизм – гипокалиемия, генез которой связывают с потенциальным воздействием вируса на РААС.

Возникновение злокачественных тахиаритмий при повышении уровня тропонина должно вызывать подозрение в отношении наличия у пациента миокардита [4].

#### Антиаритмические препараты

- Лопинавир + ритонавир – использовать с осторожностью! В сочетании с дигоксином необходимо мониторировать концентрацию последнего с возможным снижением дозы. При одновременном приеме с амиодароном – под контролем концентрации амиодарона
- Хлорохин, гидроксихлорохин – контроль интервала Q–T! Риск развития ЖТ, в т.ч. типа torsade-de-pointes. При достижении порогового значения Q–T (480 мс и более по Bazett formula) индивидуально могут быть назначены бета-адреноблокаторы (титрация дозы). В сочетании

**Таблица 6.** Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с антиагрегантами [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
АСК	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Дипиридамол	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↓o	↔g	↔g	↔g
Клопидогрел	↓r	↔g	↑o	↔g	↑o	↔g	↓r	↔g	↔g	↔g
Тикагрелор	↑r	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑r	↔g	↔g	↔g
Прасугрел	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир, AZM – азитромицин, CLQ – хлорохин, FAVI – фавипинавир, HCLQ – гидроксихлорохин, IFN-β – интерферон-бета, LPV/r – лопинавир/ритонавир, NTZ – нитазоксанид, RDV – ремдесивир, RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – Потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. ↑↑ – потенциальное усиление эффекта противовирусного (COVID-19) препарата + комбинация ЛС недопустима. o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

**Таблица 7.** Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с бета-адреноблокаторами [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Атенолол	↔g	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Бисопролол	↑o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Карведилол	↑o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑↓o	↔g	↔g	↔g
Метопролол	↔g	↔o	↑o	↔g	↑o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Небиволол	↔g	↔o	↑o	↔g	↑o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Лабеталол	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↓o	↔g	↔g	↔g
Оксспренолол	↑o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↓o	↔g	↔g	↔g
Пиндолол	↔g	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Пропранолол	↔g	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Тимолол	↔g	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипиравир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; y – взаимодействие ЛС в комбинации слабой степени, коррекция доз/дополнительный мониторинг не обязательны; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

с дигоксином необходимо мониторировать концентрацию последнего [16].

#### **Блокаторы кальциевых каналов (БКК)**

- Лопинавир + ритонавир потенциально могут взаимодействовать с амлодипином, дилтиаземом, верапамилом, увеличивая концентрацию препаратов в крови. Требуется контроль интервалов P–Q и Q–T на ЭКГ. Дозу амлодипина и дилтиазема рекомендовано снизить на 50%.
- Азитромицин, хлорохин, гидроксихлорохин + БКК – использовать с осторожностью ввиду возможного удлинения P–R-интервала, а также Q–T-интервала для сочетания с противомаларийной группой [4, 16].

#### **Антикоагулянты**

Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) как минимум в профилактических дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими.

При наличии противопоказаний к НМГ возможно использование нефракционированного гепарина (НФГ). У пациентов с иммунной тромбоцитопенией рекомендуется использовать фондапаринукс натрия. В отличие от препаратов НМГ/НФГ он лишен потенциально благоприятных плейотропных эффектов, однако не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению.

**Таблица 8.** Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с антиаритмическими препаратами и Ивабрадином [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Амиодарон	↑♥ r	↔♥ r	↑♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↔g	↔g
Бепридил	↑♥ r	↔♥ r	↑♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↔g	↔g
Дигоксин	↑o	↑o	↑o	↔g	↑o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Дизопирамид	↑♥ r	↔♥ r	↔♥ r	↔g	↔♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↔g	↔g
Дофетилид	↑♥ r	↔♥ r	↔♥ r	↔g	↔♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↔g	↔g
Ивабрадин	↑♥ r	↔♥ r	↔♥ r	↔g	↔♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↔g	↔g
Лидокаин	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Мексилетин	↔g	↔g	↑r	↔g	↑r	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Пропафенон	↑♥ o	↔g	↑♥ o	↔g	↑♥ o	↔g	↑♥ o	↔g	↔g	↔g
Флекаинид	↑♥ r	↔♥ r	↑♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↔g	↔g
Хинидин	↑♥ r	↔♥ r	↔♥ r	↔g	↔♥ r	↔g	↑♥ r	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипиравир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. ♥ – взаимодействие включает ЛС, создающие риск удлинения интервала Q-T и/или JT типа пируэт (torsades-des-pointes). Риск может быть связан с дозой или концентрацией и/или добавочный в комбинации двух и более ЛС. r – комбинация ЛС недопустима; o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

Противопоказания для использования профилактических доз НМГ/НФГ:

- продолжающееся кровотечение;
- уровень тромбоцитов в крови ниже  $25 \times 10^9$ /л;
- выраженная почечная недостаточность (для НМГ).

**! Повышенные уровни протромбинового времени и активированного частичного тромбoplastинного времени (АЧТВ) не являются противопоказаниями к назначению НМГ/НФГ, т.к. повышение АЧТВ может быть обусловлено непосредственно течением COVID-19, оценка может быть ненадежна [1].**

Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной может быть рассмотрено у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера, при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбозмболических осложнений, а также при тяжелых проявлениях COVID-19, лечении в блоке ОРИТ.

Применение лечебных доз НМГ/НФГ может рассматриваться у больных с клиническим подозрением на тромботические осложнения, когда нет возможности верифицировать диагноз. При состоявшихся тромботических осложнениях также следует использовать лечебные дозы НМГ/НФГ [1, 4].

- Лопинавир + ритонавир – с осторожностью при одновременном приеме с пероральными антикоагулянтами.

Применения аликсабана следует избегать либо уменьшить дозу (5 или 10 мг) на 50% при

одновременной системной терапии ингибиторами Р-гликопротеина и СYP450 3A4.

Одновременное применение дабигатрана с ритонавиром не рекомендуется у пациентов с нарушением функции почек. При необходимости одновременного применения показаны клинический и лабораторный контроль, коррекция дозы дабигатрана по мере необходимости, наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений.

Следует избегать одновременного применения ривароксабана с ингибиторами Р-гликопротеина и СYP450 3A4 [4, 16].

При приеме варфарина и ингибиторов протеазы показан частый контроль международного нормализованного отношения (МНО) с соответствующей коррекцией дозы варфарина, особенно после начала, прекращения или изменения дозы ингибитора(ов) протеазы [4, 18].

- Рибавирин – следует соблюдать осторожность при одновременном назначении антикоагулянтов и рибавирина.

При одновременном приеме варфарина и рибавирина показан частый контроль МНО с соответствующей коррекцией дозы варфарина, в течение 4 недель после начала или прекращения терапии Рибавирином. Необходимо наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений [4, 16].

Клинически значимого взаимодействия НФГ, НМГ с противовирусной терапией COVID-19 не отмечено.



**Таблица 9.** Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с БКК [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Верапамил	↑o	↔o	↑o	↔g	↑o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Дилтиазем	↑125% o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Амлодипин	↑o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Фелодипин	↑o	↔o	↔o	? ↑ y	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Лерканидипин	↑r	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑r	↔g	↔g	↔g
Лацидипин	↑♥o	↔♥o	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↑♥o	↔g	↔g	↔g
Никардипин	↑♥o	↔♥o	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↑♥o	↔g	↔g	↔g
Нифедипин	↑o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Низолдипин	↑o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Нитрендипин	↑o	↔o	↔o	↔g	↔o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипиравир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. ↑↑ – потенциальное усиление эффекта противовирусного (COVID-19) препарата. ♥ – взаимодействие включает ЛС, создающие риск удлинения интервала Q–T и/или ЖТ типа пируэт (torsades-des-pointes). Риск может быть связан с дозой или концентрацией и/или добавочный в комбинации двух и более ЛС. % – увеличение/снижение AUC по данным исследований лекарственного взаимодействия. r – комбинация ЛС недопустима; o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; y – взаимодействие ЛС в комбинации слабой степени, коррекция доз/дополнительный мониторинг не обязательны; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

**Таблица 10.** Список возможных к назначению антитромботических препаратов для лечения COVID-19 у взрослых [1]

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза	Лечебная доза
Нефракционированный гепарин	Подкожно 5000 ЕД 2–3 р/сут	Подкожно 7500 ЕД 2–3 р/сут	В/в инфузия оптимально под контролем анти-Ха-активности. Начальная доза при венозных тромбоемболических осложнениях – в/в болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД), инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч
Эноксапарин натрия	Подкожно 4000 МЕ (40 мг) 1 р/сут	Подкожно 4000 МЕ (40 мг) 2 раза/сут, возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 р/сут	Подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 р/сут, при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин – 100 МЕ (1 мг)/кг 1 р/сут
Фондапаринукс натрия	Подкожно 2,5 мг 1 р/сут		Лечение венозных тромбоемболических осложнений: 5 мг 1 р/сут при массе тела до 50 кг, 7,5 мг 1 р/сут при массе тела 50–100 кг, 10 мг 1 р/сут при массе тела выше 100 кг

Далтепарин	Подкожно 5000 ЕД 1 р/сут	Подкожно 5000 ЕД 2 р/сут	Подкожно 100 МЕ/кг 2 р/сут
Надропарин кальция	Подкожно 3800 МЕ (0,4 мл) 1 р/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 ЕД (0,6 мл) 1 р/сут при массе тела > 70 кг	Подкожно 5700 ЕД (0,6 мл) 2 р/сут	Подкожно 86 МЕ/кг 2 р/сут

**Таблица 11.** Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с антикоагулянтами [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Далтепарин	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Эноксапарин	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Фондапаринукс	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Гепарин	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Тинзапарин	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Апиксабан	↑r	↑y	↑y	↔g	↑y	↔g	↑r	↔g	↔g	↔g
Ривароксабан	↑r	↑y	↑y	↔g	↑y	↔g	↑r	↔g	↔g	↔g
Дабигатран	↑r	↑o	↑o	↔g	↑o	↔g	↔или ↓o	↔g	↔g	↔g
Бетриксабан	↑♥o	↑♥o	↑♥o	↔g	↑♥o	↔g	↑♥o	↔g	↔g	↔g
Эдоксабан	↑o	↑y	↑o	↔g	↑o	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g
Агратробан	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Варфарин	↑o	↔o	↔g	↔g	↔g	↔g	↓o	↑o	↔g	↓o
Аценокумарол	↔g	↔o	↔g	↔g	↔g	↔g	↓o	↑o	↔g	↔g
Фенпрокумон	↑o	↔o	↔g	↔g	↔g	↔g	↑↓o	↑o	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипиравир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС.

↔ – нет значимого эффекта. ♥ – взаимодействие включает ЛС, создающие риск удлинения интервала Q-T и/или ЖТ типа пируэт (*torsades-des-pointes*). Риск может быть связан с дозой или концентрацией и/или добавочный в комбинации двух и более ЛС.

r – комбинация ЛС недопустима; o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; y – взаимодействие ЛС в комбинации слабой степени, коррекция доз/дополнительный мониторинг не обязательны; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

## Пациенты с миокардитом, перикардитом

Миокардит и перикардит являются потенциальными проявлениями COVID-19 и возможной причиной острого кардиального повреждения. Описаны случаи фульминантного миокардита в условиях высокой вирусной нагрузки с образованием мононуклеарных инфильтратов по данным аутопсийного исследования. Однако в настоящее время нет данных о подтвержденных случаях перикардита или миокардита, ассоциированных непосредственно с COVID-19 (по результатам биопсии миокарда или МРТ сердца).

Среди 150 пациентов с COVID-19 зарегистрировано 68 летальных исходов, из которых миокардит с развитием острой сердечной недостаточности диагностирован в 7% случаев. В 33% случаев сочетанное повреждение миокарда способствовало ухудшению течения заболевания, приводя к развитию фатальных событий.

### Диагностика:

- ЭхоКГ по месту оказания помощи, при необходимости полный протокол трансторакальной ЭхоКГ;
- биомаркеры: тропонин, МВ-КФК, NT-proBNP;

**Таблица 12.** Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с колхицином, ибупрофеном [16]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Колхицин	↑o	↑43%o	↑o	↔g	↑o	↔o	↑o	↔g	↔g	↔g
Ибупрофен	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипиравир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. % – увеличение/снижение AUC по данным исследований лекарственного взаимодействия. o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

**Таблица 13.** Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с АРНИ, АМР [15]

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Эплеренон	↑r	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑r	↔g	↔g	↔g
Спиронолактон	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Сакубитрил	↑o	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↑o	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипиравир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. r – комбинация ЛС недопустима; o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

- выполнение МРТ сердца следует обсуждать в каждом конкретном случае кардиологической командой экспертов;
- роль эндомикардиальной биопсии в настоящее время не определена.

**Принципы лечения: коррекция сердечной недостаточности (СН) и противовирусная терапия.**

По мере получения новых данных возможно обсуждение применения для лечения противовоспалительных препаратов, таких как колхицин и ибупрофен.

Пациентам с низким сердечным выбросом, не отвечающим на медикаментозную терапию, показана механическая поддержка кровообращения. В качестве временной кардиореспираторной поддержки по показаниям возможно рассмотреть применение вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации [4].

### Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

Пациенты с СН составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и осложнений. В исследовании, проведенном в Китае, СН наблюдалась у 23%

пациентов, госпитализированных с COVID-19, и встречалась чаще у умерших пациентов по сравнению с выжившими (51,9% против 11,7%). В США в ОПИТ клинически выраженную СН имели 42% пациентов, госпитализированных с COVID-19, у 67% в дальнейшем появилась потребность в вазопрессорной поддержке, у 72% в среднем через 1,5 дня от госпитализации – потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

#### Ключевые моменты тактики [4].

- Необходимо продолжить прием всех рекомендованных препаратов. Отмена базовой медикаментозной терапии в комбинации с бета-блокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР) и диуретиками у пациента со стабильной СН или легкой формой течения COVID-19 (без поражения легких) не обоснована.

Позиция по отмене антагонистов рецепторов ангиотензина II в комбинации с АРНИ при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии в настоящий момент не определена. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, в случае развития пневмонии, ассоциированной с инфекцией SARS CoV-2, терапия иАПФ/БРА (АРНИ?) может быть временно остановлена [19].



**Таблица 14.** Взаимодействие противовирусных препаратов при COVID-19 с диуретиками

	ATV	AZM	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	NTZ	RDV	RBV
Амилорид	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Бендрофлу- метиазид	↔g	↔♥o	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔g	↔g
Гидрохлор- тиазид	↔g	↔♥o	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔g	↔g
Индапамид	↑♥o	↔♥o	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↑♥o	↔g	↔g	↔g
Хлорталидон	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Фуросемид	↔g	↔♥o	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔g	↔g
Торасемид	↔g	↔♥o	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔♥o	↔g	↔g	↔g
Ксипамид	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g
Метолазон	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g	↔g

Примечание: ATV – атазанавир; AZM – азитромицин; CLQ – хлорохин; FAVI – фавипиравир; HCLQ – гидроксихлорохин; IFN-β – интерферон-бета; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NTZ – нитазоксанид; RDV – ремдесивир; RBV – рибавирин. ↑ – потенциальное усиление эффекта в комбинации ЛС. ↓ – потенциальное снижение эффекта в комбинации ЛС. ↔ – нет значимого эффекта. ♥ – взаимодействие включает ЛС, создающие риск удлинения интервала Q–T и/или ЖТ типа пируэт (*torsades-des-pointes*). Риск может быть связан с дозой или концентрацией и/или добавочный в комбинации двух и более ЛС.

o – применение ЛС в комбинации может потребовать коррекции доз или более тщательного мониторинга; g – клинически значимого взаимодействия ЛС не ожидается.

- Трехчасовая термометрия с ведением дневника.
- Ежедневный контроль веса и диуреза.
- Сокращение приема жидкости (<1,5 л) при лихорадке у больного СН нецелесообразно, однако при употреблении более 2 л в сутки может привести к нарастанию застоя.
- Повышение объема потребляемой жидкости и/или возрастающая доза диуретиков проводятся под контролем уровня натрия, так как могут способствовать развитию гипонатриемии.
- Оценка уровня NT-proBNP: более 2000 пг/мл – наивысший риск (пациенту необходимы очный осмотр и госпитализация), в диапазоне от 400 до 2000 пг/мл – промежуточный риск (пациенты могут нуждаться в заочном консультировании и проведении ЭхоКГ по возможности) [20].
- Парацетамол является предпочтительным жаропонижающим препаратом (все НПВС, виду риска нефротоксичности и снижения эффективности диуретической терапии, противопоказаны).

Прекращение терапии ХСН приводит к ухудшению сердечной функции и СН в течение нескольких дней или недель с возможным соответствующим увеличением смертности [13].

### Диуретики

- Азитромицин, хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир в сочетании с фуросемидом, торасемидом, гидрохлортиазидом могут провоцировать электролитные нарушения и увеличивать риск удлинения интервала Q–T, рекомендован ЭКГ-мониторинг и мониторинг электролитного состава крови [16].

### Выводы

Учитывая высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и значительное число инфицированных новой коронавирусной инфекцией, проблема тактики ведения пациентов с сочетанием этих патологий в настоящее время крайне актуальна. Принимая во внимание множество особенностей и механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы вирусом SARS-CoV-2, требуется индивидуальный подход к терапии каждого пациента с учетом степени поражения легких, тяжести исходно имеющихся ССЗ, наличия сопутствующей патологии, а также лекарственного взаимодействия с противовирусными

препаратами. Пациенты с COVID-19 и ССЗ требуют более тщательного мониторинга гемодинамических параметров, ЭКГ, лабораторных показателей крови. Подбираемая терапия практически во всех

случаях требует тщательного титрования доз лекарственных веществ.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

## Список литературы

1. Ministry of Health care of Russian Federation. Temporary recommendations: prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7. (2020 June 03). 2020:3-165. Russian (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7. (03.06.2020 г.). 2020:3-165).
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University & Medicine. Epub. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> Accessed 2020 December 30.
3. Ministry of Health care of Russian Federation: Official website. Available at: <https://covid19.rosminzdrav.ru>. Accessed 2020 December 30.
4. Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, Arutyunov AG, Bautin AE, Boytsov SA, Villevalde SV, Grigoreva NYu, Duplyakov DV, Zvartau NE, Koziołova NA, Lebedev DS, Malchikova SV, Medvedeva EA, EN Mikbaylov, Moiseeva OM, Orlova YaA, Pavlova TV, Pevzner DV, Petrova MM, Rebrov AP, Sitnikova MYu, Soloveva AE, Tarlovskaya EI, Truksbina MA, Fedotov PA, Fomin IV, Kbripun AV, Chesnikova AI, Shaposhnik II, Yavelov IS, Yakovlev AN. Guidelines for diagnostics and treatment of cardiovascular disease in conditions of COVID-19 pandemic (short version). 2020:5-30. Russian (Шляхто ЕВ, Конради АО, Арутюнов ГП, Арутюнов АГ, Баутин АЕ, Бойцов СА, Виллевалде СВ, Григорьева НЮ, Дупляков ДВ, Звартау НЭ, Козилова НА, Лебедев ДС, Мальчикова СВ, Медведева ЕА, Михайлов ЕН, Моисеева ОМ, Орлова ЯА, Павлова ТВ, Певзнер ДВ, Петрова ММ, Ребров АП, Ситникова МЮ, Соловьева АЕ, Тарловская ЕИ, Трушкина МА, Федотов ПА, Фомин ИВ, Хрипун АВ, Чесникова АИ, Шапошник ИИ, Явелов ИС, Яковлев АН. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19 (краткая версия). 2020:5-30).
5. Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, Kurbatova EV, Knust B, Murray EL, Pesik N, Rose D, Fitter D, Kobayashi M, Toda M, Cantey PT, Scheuer T, Halsey ES, Cohen NJ, Stockman L, Wadford DA, Medley AM, Green G, Regan JJ, Tardivel K, White S, Brown C, Morales C, Yen C, Wittry B, Freeland A, Naramore S, Novak RT, Daigle D, Weinberg M, Acosta A, Herzig C, Kapella BK, Jacobson KR, Lamba K, Ishizumi A, Sarisky J, Svendsen E, Blocher T, Wu C, Charles J, Wagner R, Stewart A, Mead PS, Kurylo E, Campbell S, Murray R, Weidle P, Cetron M, Friedman CR, CDC Cruise Ship Response Team, California Department of Public Health COVID-19 Team, Solano County COVID-19 Team. Public health responses to Covid-19 outbreaks on cruise ships – worldwide, February – March. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020. Published online 2020 March 23. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e3.
6. Coronavirus monitoring. Official website. Available at: <https://coronavirus-monitoring.ru/2020/03/19/voznrast-zabolevshih-koronavirusom>. Accessed 2020 March 24.
7. Mareev VU. COVID-19 and acute heart damage. Diagnostics and treatment. Epub 2020 April 18. Available on [https://www.youtube.com/watch?v=\\_RZ5pMF2ynU&feature=youtu.be](https://www.youtube.com/watch?v=_RZ5pMF2ynU&feature=youtu.be). Russian (Мареєв ВЮ. COVID-19 и острое поражение сердца. Диагностика и тактика лечения. Лекция от 18.04.2020).
8. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. The New England Journal of Medicine, Epub 2020 May 21. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
9. Mareev VU. COVID-19 and cardiovascular diseases. Epub 2020 April 14. Available at: [https://www.youtube.com/watch?v=Fe8MN\\_P\\_ycQ&feature=youtu.be](https://www.youtube.com/watch?v=Fe8MN_P_ycQ&feature=youtu.be). Russian (Мареєв ВЮ. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Лекция от 14.04.2020).
10. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the I-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. Available at: <https://chemrxiv.org>. Accessed 2020 April 14.
11. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology. 2020; 17(5):259-260.
12. Sandau KE, Funk M, Auerbach A, Barsness GW, Blum K, Cvach M, Lampert R, May JL, McDaniel GM, Perez MV, Sendelbach S, Somargren CE, Wang PJ. Update to Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017;136(19):e273-e344. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000527.

13. Educational medical resource «Aesculapius». ACE inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers application while COVID-19. Epub 2020 June 29.
14. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, Widmer AF, Osswald S. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *European Heart Journal*. 2020;41:1801-1803. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235
15. Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors and Adverse Outcomes in Patients With COVID19 (BRACE-CORONA) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04364893*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04364893>
16. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 antiviral therapies. Epub. Updated 2020 July 13. Available at: <https://www.covid19-druginteractions.org>. Accessed 2020 August 08.
17. Virani SS. Is There a Role For Statin Therapy in Acute Viral Infections? *Cardiology Magazine*. Epub. Available at: <https://www.acc.org/latest-incardiology/articles/2020/03/18/15/09/is-there-a-role-for-tatintherapy-in-acute-viral-infections-covid-19>. Accessed 2020 April 14.
18. Newsban G, Tsang P. Ritonavir and warfarin interaction. *AIDS*. 1999;13:1788-9. doi: 10.1097/00002030-199909100-00028
19. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV, Zvereva TN, Kochergina AM. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):17-28. Russian (Барбараш ОЛ, Каретникова ВН, Кашталап ВВ, Зверева ТН, Кочергина АМ. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):17-28). doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28.
20. The British Cardiovascular Society (BCS) together with the British Society for Heart Failure (BSH). Prioritisation of heart failure service provision during Covid-19. Epub 2020 March 19.



# Неинвазивная диагностика стабильной ишемической болезни сердца у пациентов старших возрастных категорий

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0002

© С. Г. Козлов, О. В. Чернова., Ф. Н. Палеев

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

*Для цитирования: Козлов Сергей Геннадьевич, Чернова Ольга Валерьевна, Палеев Филипп Николаевич. Неинвазивная диагностика стабильной ишемической болезни сердца у пациентов старших возрастных категорий. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;2(43):24–34. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0002*

## Абстракт

В международных и отечественных рекомендациях, касающихся диагностики стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), содержится мало информации о пациентах старших возрастных категорий. Клинические проявления стабильной ИБС у этих пациентов имеют особенности, которые определяют специфику ее диагностики. Пациенты старших возрастных категорий часто исключаются из исследований, касающихся оценки точности неинвазивных методов в диагностике стабильной ИБС, а экстраполяция полученных в этих исследованиях результатов на подобных пациентов неправомерно. В настоящем литературном обзоре изложены особенности клинических проявлений стабильной ИБС у пациентов старших возрастных групп и детально проанализированы исследования, касающиеся оценки информативности неинвазивной диагностики у этих пациентов.

**Ключевые слова:** пациенты пожилого и старческого возраста, стабильная ишемическая болезнь сердца, неинвазивная диагностика.

## Non-invasive diagnosis of stable coronary artery disease in older adults

S. G. Kozlov, O. V. Chernova, F.N. Paleev

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

## Abstract

International and Russian guidelines, concerning the diagnosis of stable coronary artery disease (CAD), have very limited information about older adults. Clinical manifestations of stable CAD in such patients have certain features, which determine the features of its diagnosis. Older adults often excluded from the investigations assessed the accuracy of non-invasive testing of stable CAD. As a result, current guidelines are unable to provide evidence-based recommendations for diagnosis of stable CAD in these patients. This review summarizes clinical features and non-invasive testing of stable CAD in older adults.

**Key words:** older adults, stable coronary artery disease, non-invasive diagnosis.

## Особенности клинических проявлений стабильной ИБС у пациентов старших возрастных категорий

Отмечаемое во многих странах увеличение максимальной продолжительности жизни и, как следствие этого, абсолютный рост количества лиц старших возрастных категорий, а также наличие прямой связи между возрастом и риском возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) приводят к тому, что врачам в своей клинической практике все чаще приходится сталкиваться с проблемой диагностики ИБС у подобных пациентов. Клинические проявления стабильной ИБС у пациентов старших возрастных категорий имеют особенности, которые определяют специфику ее диагностики. У пациентов старших возрастных групп с атипичной стенокардией и неангинозной болью более высока вероятность наличия стенозирующего коронарного атеросклероза (СКА), чем у более молодых пациентов с аналогичной симптоматикой [1]. У пациентов старших возрастных категорий, предъявляющих жалобы на одышку при физической нагрузке, более высока вероятность того, что одышка является эквивалентом стенокардии [2]. Для пациентов старших возрастных категорий характерна полиморбидность, значительно затрудняющая установление диагноза [3, 4]. У подобных пациентов более высока вероятность обнаружения иных, чем ИБС, заболеваний, имеющих присущую ей симптоматику. Симптомы, не связанные с ИБС, могут быть настолько выраженными, что пациенты акцентируют внимание лечащих врачей именно на них, упуская из виду менее выраженные проявления ИБС. Часто встречающиеся у пожилых людей когнитивные расстройства затрудняют описание имеющихся у них симптомов и сбор анамнеза.

Во многих публикациях говорится о том, что у лиц старших возрастных категорий чаще диагностируются эпизоды безболевой ишемии миокарда. Согласно исследованию, в которое вошли 407 добровольцев в возрасте 40–96 лет, не имеющих клинических проявлений ИБС, эпизоды безболевой ишемии миокарда выявлялись у 2% 50- и 60-летних участников исследования. Среди 90-летних испытуемых подобные эпизоды диагностировались в 15% случаев [5]. Распространенность безболевой ишемии миокарда может достигать 40% у пожилых пациентов, не имеющих в анамнезе ИБС, и 50% у пациентов с ИБС [6]. В исследование Aronow W.S. и соавт. вошли 915 мужчин (средний возраст 80 лет) и 1874 женщины (средний возраст 81 год) [7]. Безболевая ишемия миокарда диагностировалась у 6% мужчин и у 5% женщин без сердечно-сосудистой патологии, а также у 34% мужчин и у 33% женщин с ИБС. Согласно многофакторному анализу, возраст  $\geq 74$  лет является независимым предиктором безболевой ишемии миокарда [8]. Объективность результатов многих исследований по изучению безболевой ишемии

миокарда вызывает определенные сомнения. Под безболевой ишемией миокарда понимают объективное документирование ишемии миокарда в отсутствие стенокардии или ее эквивалентов [9]. Часто документированием ишемии миокарда считают возникновение депрессии сегмента ST в ответ на нагрузку при суточном мониторинге ЭКГ или проведении электрокардиографических нагрузочных проб. Однако подобные изменения могут выявляться в отсутствие СКА. Во многих исследованиях документированием безболевой ишемии миокарда считали появление преходящих дефектов перфузии миокарда в ответ на нагрузку. Появление подобных дефектов может также возникать в отсутствие СКА. Если бы распространенность безболевой ишемии миокарда была настолько велика, как указывается в ряде публикаций, всем пациентам старших возрастных категорий была бы показана неинвазивная диагностика, чего нет ни в одних рекомендациях по лечению стабильной ИБС.

Пациенты старших возрастных категорий чаще имеют изменения на ЭКГ покоя, включая неспецифические изменения ST-T [2]. Изменения на ЭКГ покоя у подобных пациентов обнаруживают приблизительно в 50% случаев. Большая распространенность нарушений ритма и проводимости [10], а также неспецифических изменений ST-T препятствует проведению электрокардиографических нагрузочных проб с целью диагностики стабильной ИБС. Пациенты старших возрастных категорий менее способны выполнять физическую нагрузку, что обусловлено как физиологическими особенностями, присущими старению, так и более частой детренированностью, наличием заболеваний опорно-двигательного аппарата, периферических артерий, легочной и неврологической патологии. Пониженная способность выполнять физическую нагрузку может ошибочно быть расценена как проявление ИБС, препятствуя проведению проб с физической нагрузкой. Пациенты старших возрастных категорий чаще являются гипертониками. В связи с чем эти пробы могут быть не доведены до диагностических критериев из-за выраженной гипертонической реакции в ответ на нагрузку. Пациенты старших возрастных категорий психически менее устойчивы и чаще испытывают страх перед предстоящими исследованиями.

### Предтестовая вероятность наличия СКА у пациентов старших возрастных категорий с подозрением на стабильную ИБС

Алгоритм диагностики стабильной ИБС на первоначальном этапе предполагает определение предтестовой вероятности с учетом возраста, пола и характера боли в грудной клетке [11–13]. Определение предтестовой вероятности является решающим моментом в принятии решения о дальнейших

действиях: наблюдении за пациентом, проведении неинвазивной диагностики либо направлении пациента на инвазивную коронароангиографию (КАГ). До недавнего времени для оценки предтестовой вероятности наиболее часто использовали модель, предложенную Diamond G.A. и Forrester J.S. в 1979 г. [14]. Она используется для оценки предтестовой вероятности в последних рекомендациях США по диагностике и лечению стабильной ИБС [12]. В таблице со значениями предтестовой вероятности пациенты  $\geq 70$  лет не представлены. В европейских рекомендациях по лечению стабильной ИБС 2013 г. [11] используется модель Genders T.S. и соавт., которые обновили модель Diamond G.A. и Forrester J.S. В модели представлены значения предтестовой вероятности у пациентов  $\geq 70$  лет. Модель разработана в исследовании, в которое были включены 2260 пациентов, в том числе 570 больных  $\geq 70$  лет [1]. В работе не указано, сколько из них было мужчин и женщин, количество и пол пациентов, имевших тот или иной характер боли в грудной клетке. При низкой ( $< 15\%$ ) предтестовой вероятности неинвазивное обследование не требуется. При промежуточной ( $15\text{--}85\%$ ) предтестовой вероятности показано неинвазивное обследование, которое заключается в проведении функциональных проб или неинвазивного исследования, направленного на выявление СКА. При высокой ( $> 85\%$ ) предтестовой вероятности устанавливается диагноз ИБС, больному показано проведение инвазивной КАГ для решения вопроса о реваскуляризации миокарда. Все пациенты  $\geq 70$  лет (за исключением мужчин с типичной стенокардией) вне зависимости от характера боли в грудной клетке имеют такую предтестовую вероятность, которая предполагает проведение неинвазивного обследования. У мужчин  $\geq 70$  лет с типичной стенокардией предтестовая вероятность настолько велика, что диагноз следует считать установленным.

В 2019 г. были опубликованы европейские рекомендации по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов [13]. В них представлена таблица с гораздо более низкими значениями предтестовой вероятности, чем те значения, которые имелись в рекомендациях 2013 г. Значения предтестовой вероятности были получены посредством объединенного анализа результатов трех исследований [15]. В двух исследованиях [16, 17] диагностика ИБС осуществлялась с помощью компьютерной томографической ангиографии (КТА) коронарных артерий. В третьем исследовании [18] инвазивной КАГ подверглись только 17% пациентов. Возникает вопрос, насколько правомерной является замена инвазивной КАГ, являющейся золотым стандартом диагностики СКА, иным способом диагностики? В рекомендациях говорится о том, что предтестовая вероятность при прочих равных условиях прямо зависит от распространенности заболевания в изучаемой популяции. Можно предположить, что распространенность

ИБС значительно снизилась от момента выхода в свет рекомендаций 2013 г. Но ведь речь должна идти не о распространенности ИБС в изучаемой популяции, а о распространенности ИБС у пациентов определенного возраста и пола, имеющих определенные жалобы. Авторы не дают ответа на вопрос, почему у мужчин и у женщин определенного возраста, проживающих в Европе, а также имеющих, к примеру, типичную стенокардию, вдруг радикально снизилась распространенность ИБС. В рекомендациях говорится о том, что если предтестовая вероятность  $< 5\%$ , то для осуществления диагностического тестирования должны иметься убедительные причины. При предтестовой вероятности  $5\text{--}15\%$  неинвазивное тестирование показано с учетом факторов, повышающих вероятность наличия заболевания. При предтестовой вероятности  $> 15\%$  показано неинвазивное тестирование. Исходя из рекомендаций, все пациенты  $\geq 70$  лет (за исключением женщин с неангинозной болью) имеют такую предтестовую вероятность, которая предполагает проведение неинвазивного обследования для установления диагноза стабильной ИБС. У женщин  $\geq 70$  лет с неангинозной болью неинвазивное тестирование показано с учетом факторов, повышающих вероятность заболевания. Согласно европейским рекомендациям 2019 г., только 52% мужчин и 27% женщин  $\geq 70$  лет с типичной стенокардией имеют стенозирующий коронарный атеросклероз. Авторы рекомендаций не дают объяснения тому, что же тогда является причиной наличия типичной стенокардии у остальных 73% женщин и 48% мужчин с типичной стенокардией.

Наряду с характером боли в грудной клетке, возрастом и полом в ряде моделей (CAD consortium clinical model, UK NICE model, Duke Clinical Score) при оценке предтестовой вероятности учитываются факторы риска ИБС. Целесообразность подобного учета у пациентов  $\geq 70$  лет не определена. Согласно результатам ряда исследований, у подобных пациентов учет основных факторов риска ИБС в дополнение к характеру боли в грудной клетке и полу не увеличивает вероятность наличия СКА [19–21]. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов 2019 г. [13] говорится о целесообразности учета основных факторов риска ИБС при оценке предтестовой вероятности. Однако авторы не сообщают, на сколько процентов следует увеличивать значение предтестовой вероятности при наличии какого-то одного или нескольких факторов риска.

Предтестовая вероятность может оцениваться с учетом изменений на ЭКГ покоя. Выявление неспецифических изменений ST–T у пациентов, у которых предполагается наличие стабильной ИБС, увеличивает, по мнению ряда авторов, вероятность наличия этого диагноза [12, 13]. Наличие изменений на ЭКГ покоя пациентов старших возрастных категорий сопряжено с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий [2]. Однако исследований по оценке целесообразности учета неспецифических изменений ST-T на ЭКГ покоя в дополнение к характеру боли в грудной клетке и полу для диагностики стабильной ИБС не проводилось.

### **Электрокардиографические пробы с физической нагрузкой в диагностике стабильной ИБС у пациентов старших возрастных категорий**

Из неинвазивных методов исследования электрокардиографические нагрузочные пробы, во многом благодаря своей доступности, простоте в исполнении и меньшей затратности, чем у методов визуализации при нагрузке и неинвазивных методов оценки состояния коронарных артерий, остаются часто применяемым способом диагностики стабильной ИБС. У пациентов, способных выполнить физическую нагрузку, рекомендовано проведение проб с физической нагрузкой. Согласно рекомендациям США по диагностике и лечению стабильной ИБС [12], проведение электрокардиографической пробы с физической нагрузкой показано пациентам с промежуточной предтестовой вероятностью, способным выполнить физическую нагрузку и не имеющим отклонений на ЭКГ, препятствующих интерпретации ее динамики в ответ на нагрузку (класс рекомендации I, уровень доказательств A). В рекомендациях не указано, какую предтестовую вероятность следует считать промежуточной. В рекомендациях по диагностике и лечению стабильной ИБС, опубликованных в Канаде [22], имеется таблица для определения предтестовой вероятности, такая же, как в рекомендациях США. В примечаниях указано, что вероятность < 10% следует считать низкой, вероятность, равную 10–90%, – промежуточной, вероятность > 90% – высокой. В европейских рекомендациях 2019 г. [13] электрокардиографические пробы с физической нагрузкой рекомендованы в качестве альтернативного способа диагностики при невозможности проведения методов визуализации при нагрузке (класс рекомендации IIb, уровень доказательств B).

Пациенты старших возрастных категорий часто исключаются из исследований, касающихся оценки точности электрокардиографических нагрузочных проб в диагностике стабильной ИБС, а экстраполирование полученных в этих исследованиях результатов на подобных пациентов неправомерно. Исследования, в которые были включены пациенты старших возрастных категорий, малочисленны и малоинформативны [23–25]. В исследования часто включалось небольшое количество больных, включались пациенты с документированным диагнозом ИБС, из исследований не исключались пациенты, у которых проведение нагрузочных проб для диагностики ИБС не показано в связи с высокой предтестовой вероятностью, в одном и том

же исследовании применялись разные способы нагрузки, а данные потом объединялись. Пробы могли трактоваться как положительные или отрицательные, когда они не были доведены до диагностических критериев. Исследования, в которых оценивались чувствительность и специфичность электрокардиографической нагрузочной пробы на тредмиле в диагностике СКА у пациентов старших возрастных категорий, имеют выраженные методологические ограничения [24, 26]. В исследовании Newman K.P. и Phillips J.H. чувствительность и специфичность пробы с физической нагрузкой на тредмиле в диагностике СКА среди пациентов  $\geq 65$  лет составили соответственно 85% и 56% [26]. В связи с тем, что у пациентов старших возрастных категорий в сравнении с более молодыми пациентами чаще встречается тяжелое поражение коронарных артерий, высказано предположение о более высокой чувствительности электрокардиографических проб с физической нагрузкой при умеренном снижении специфичности у пожилых пациентов [27].

В метаанализах результатов исследований, в которые включались пациенты вне зависимости от возраста, чувствительность и специфичность электрокардиографической нагрузочной пробы в диагностике стабильной ИБС равнялись 58–68% и 62–77% соответственно [28, 29]. В европейских рекомендациях 2013 г. чувствительность равна 45–50%, специфичность – 85–90% [12]. При сравнении исследований обращает внимание наличие очень больших различий в значениях чувствительности и специфичности одних и тех же электрокардиографических нагрузочных проб. В метаанализе Detrano R. и соавт. в разных исследованиях значение чувствительности электрокардиографической нагрузочной пробы располагалось в диапазоне от 40% до 90%, специфичности – в диапазоне от 50% до 100% [29]. Подобные различия во многом могут быть объяснены разнородным составом включенных в исследования пациентов, заключающимся в различии соотношения мужчин и женщин, среднего возраста, соотношения пациентов с разным характером боли в грудной клетке и т.п. [30]. В разных исследованиях использовались разные протоколы нагрузки, критерии прекращения нагрузки, критерии положительного и отрицательного результата пробы, а также критерии СКА. Различная частота встречаемости СКА среди пациентов, включенных в разные исследования, в большинстве случаев делает некорректным сопоставление их результатов в отношении предсказующей ценности полученных результатов. Предсказующая ценность положительного (ПЦ+) результата в диагностике СКА будет выше, а предсказующая ценность отрицательного (ПЦ-) результата – ниже у пациентов старших возрастных групп, так как у них в сравнении с более молодыми пациентами чаще обнаруживается поражение коронарных артерий. Подобная закономерность была продемонстрирована в работе



Levisman J.M. и соавт., которые показали увеличение ПЦ+-результата пробы на тредмиле с 36% у женщин в возрасте 35–50 лет до 68% у женщин старше 65 лет [31]. Исследования, в которых определялись отношение правдоподобия положительного (ОП+) и отношение правдоподобия отрицательного (ОП-) результата электрокардиографических нагрузочных проб в диагностике СКА у пациентов старших возрастных групп, отсутствуют. Значения результатов ОП+- и ОП- электрокардиографической нагрузочной пробы на тредмиле в метаанализе результатов исследований, в которые включались пациенты вне зависимости от возраста, равнялись 3,57 и 0,38 соответственно, электрокардиографической нагрузочной пробы на велоэргометре – 2,94 и 0,4 соответственно [32]. Подобные значения результатов ОП+ и ОП- свидетельствуют о малом различии между предтестовой и послетестовой вероятностью наличия СКА. Положительный результат электрокардиографической нагрузочной пробы на тредмиле увеличивал вероятность наличия СКА с 57% до 80%, а отрицательный результат уменьшал вероятность до 28%. Положительный результат электрокардиографической нагрузочной пробы на велоэргометре увеличивал вероятность наличия СКА с 56% до 80%, а отрицательный результат уменьшал вероятность до 35%. Изменения послетестовой вероятности не были настолько выраженными, чтобы изменить исходную промежуточную вероятность на очень высокую (> 85%) или на очень низкую (<15%).

### **Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой в диагностике стабильной ИБС у пациентов старших возрастных категорий**

Из методов визуализации при нагрузке стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой является наиболее привлекательным методом диагностики СКА у пациентов старших возрастных категорий. В отличие от перфузионной сцинтиграфии миокарда в сочетании с физической нагрузкой пациенты при проведении стресс-ЭхоКГ не подвергаются облучению. Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой – более доступная и менее дорогостоящая процедура. Согласно рекомендациям США по диагностике и лечению стабильной ИБС [12], наиболее подходящими кандидатами для проведения стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой являются пациенты с промежуточной предтестовой вероятностью, способные выполнить физическую нагрузку, с изменениями на ЭКГ, препятствующими точной интерпретации ее отклонений во время нагрузки (класс рекомендации I, уровень доказательств B). В европейских рекомендациях 2019 г. менее конкретные, чем в рекомендациях 2013 г., формулировки показаний к проведению методов визуализации при нагрузке [13]. В рекомендациях говорится о том, что эти методы показаны пациентам с симптоматикой,

у которых нельзя исключить СКА только на основании клинической оценки (класс рекомендации I, уровень доказательств B). В рекомендациях не говорится о том, что под этим подразумевается. Если у пациента имеется подозрительная на наличие ИБС симптоматика, и на основании клинической оценки исключены иные причины этой симптоматики, то у любого пациента в большей или меньшей степени нельзя исключить наличие СКА. Согласно рекомендациям, выбор неинвазивного метода исследования зависит от клинической вероятности ИБС (класс рекомендации I, уровень доказательств C). Этот термин используется вместо термина «предтестовая вероятность». При определении клинической вероятности наряду с характером жалоб, полом и возрастом учитывают наличие факторов риска ИБС и ряда других факторов. Тем не менее из рекомендаций неясно, насколько (в числовом выражении) наличие или отсутствие того или иного фактора (факторов) будет увеличивать или уменьшать вероятность.

Исследования, касающиеся оценки точности стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой в диагностике стабильной ИБС у пациентов старших возрастных категорий, малочисленны и малоинформативны. В исследование Gurunathan S. и соавт. [33] были включены пациенты с уже документированным диагнозом ИБС, применялись разные способы нагрузки, а данные потом объединялись. В метаанализах результатов исследований, в которые включались пациенты вне зависимости от возраста, чувствительность стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой в диагностике ИБС равнялась 79–85%, специфичность – 77–89% [28, 34–37]. Исследования, в которых определялись ОП+ и ОП- результаты стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой у пациентов старших возрастных категорий отсутствуют. В метаанализах результатов исследований, в которые включались пациенты вне зависимости от возраста, значения ОП+ и ОП- результатов стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на велоэргометре равнялись 11,34 и 0,17 соответственно. ОП+ и ОП- результатов стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле – 7,94 и 0,19 соответственно [32]. Положительный результат стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на велоэргометре увеличивал вероятность наличия СКА с 49% до 92%, а отрицательный результат уменьшал вероятность до 16%. Положительный результат стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле увеличивал вероятность наличия СКА с 55% до 89%, а отрицательный результат уменьшал вероятность до 19%. Данные исследований, в которые включались пациенты вне зависимости от возраста, свидетельствуют о более высокой чувствительности и специфичности, а также о более высоком значении ОП+ и о более низком значении ОП- результата стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой в сравнении с электрокардиографической нагрузочной пробой. Тем не менее нет сведений, которые могли бы дать ответ на вопрос, насколько

велико различие в возможностях выявления СКА стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой и стресс-ЭКГ у пациентов старших возрастных категорий.

### **КТА коронарных артерий в диагностике СКА у пациентов старших возрастных категорий**

По мере оснащения медицинских учреждений оборудованием, позволяющим осуществлять КТА коронарных артерий, а также с накоплением опыта проведения подобных исследований КТА находит все большее распространение для диагностики ИБС. Согласно рекомендациям США по диагностике и лечению стабильной ИБС [12], проведение КТА коронарных артерий может быть обоснованным у пациентов, способных выполнить физическую нагрузку, с промежуточной предтестовой вероятностью (класс рекомендации IIb, уровень доказательств B). Проведение КТА коронарных артерий обосновано у пациентов, не способных выполнить физическую нагрузку, с низкой и промежуточной предтестовой вероятностью (класс рекомендации IIa, уровень доказательств B), а также у больных с промежуточной предтестовой вероятностью, у которых нагрузочная проба не была доведена до диагностических критериев (класс рекомендации IIa, уровень доказательств C). В 2016 г. были опубликованы рекомендации Национального института совершенствования клинической практики Великобритании, согласно которым проведение КТА коронарных артерий следует рассматривать как метод первого выбора для диагностики стабильной ИБС у пациентов с типичной и атипичной стенокардией, а также у больных с неангинозной болью в грудной клетке, имеющих отклонения на ЭКГ (изменения ST-T и/или наличие зубцов Q) [38]. Использование методов визуализации при нагрузке было рекомендовано в том случае, когда проведение КТА коронарных артерий неинформативно или имеются сомнения в функциональной значимости выявленного СКА. Эти рекомендации породили дискуссию о правомерности подобного подхода [39–41]. Одним из аргументов рассмотрения КТА в качестве метода первого выбора является меньшая частота возникновения инфаркта миокарда у пациентов, подвергшихся КТА коронарных артерий, в сравнении с больными, подвергшимися функциональным пробам [42]. Другим аргументом является большая эффективность КТА коронарных артерий в выявлении СКА в сравнении с функциональными пробам [43]. Согласно европейским рекомендациям 2019 г. [13], в случае равной возможности проведения пациенту КТА коронарных артерий или какого-либо метода визуализации при нагрузке, оба способа диагностики рассматриваются в качестве метода первого выбора. В последние годы была продемонстрирована возможность использования компьютерной томографии для оценки фракционного резерва коронарного

кровотока, что позволяет оценивать значимость стенозирующих поражений коронарных артерий [44]. Согласно европейским рекомендациям 2019 г. [13], подобная оценка фракционного резерва кровотока равнозначна его инвазивной оценке.

Исследования по использованию КТА коронарных артерий в диагностике стабильной ИБС у пациентов старших возрастных категорий малочисленны [45–49]. В метаанализе результатов исследований [49], в который вошли 5332 пациента, в том числе 462 пациента > 75 лет, чувствительность КТА коронарных артерий в диагностике СКА у подобных пациентов равнялась 94%, специфичность – 77%, ПЦ+ результата – 83%, ПЦ- результата – 91%, ОП+ результата – 4,1, ОП- результата – 0,08. Авторы метаанализа выявили меньшую эффективность КТА коронарных артерий в диагностике СКА у пациентов > 75 лет в сравнении с остальными пациентами.

Диагностическая точность КТА коронарных артерий была оценена в ряде исследований, в которые были включены пациенты вне зависимости от возраста [50–53]. В исследование Meijboom W.B. и соавт. вошли 254 пациента, в том числе 105 больных с высокой ( $\geq 71\%$ ), 83 пациента с промежуточной (31–70%) и 66 больных с низкой ( $\leq 30\%$ ) предтестовой вероятностью [50]. Чувствительность КТА коронарных артерий в диагностике СКА у пациентов с высокой, промежуточной и низкой предтестовой вероятностью равнялась 98, 100 и 100% соответственно, специфичность – 74, 84 и 93% соответственно, ПЦ+ результата – 93, 80 и 75% соответственно, ПЦ- результата – 89, 100 и 100% соответственно, ОП+ результата было равно 3,74, 6,38 и 13,5 соответственно, ОП- результата – 0,03, 0 и 0 соответственно. Положительный результат КТА коронарных артерий увеличивал вероятность наличия СКА до 96, 88 и 68% соответственно, отрицательный результат уменьшал вероятность до 17, 0 и 0% соответственно. Авторами исследования был сделан вывод о диагностической эффективности КТА коронарных артерий у пациентов с промежуточной и низкой предтестовой вероятностью и об отсутствии таковой у больных с высокой предтестовой вероятностью. В исследование van Werkhoven J.M. и соавт. вошел 61 пациент с промежуточной (13–87%) предтестовой вероятностью [51]. Чувствительность КТА коронарных артерий в диагностике СКА равнялась 100%, специфичность – 89%, ПЦ+ результата – 76%, ПЦ- результата – 100%, ОП+ результата – 9,1, ОП- результата – 0. В исследование ACCURACY чувствительность КТА коронарных артерий в диагностике СКА составила 95%, специфичность – 83%, ПЦ+ результата – 64%, ПЦ- результата – 99%, ОП+ и ОП результата равнялись 5,56 и 0,06 соответственно [53]. Согласно метаанализу результатов 18 исследований, чувствительность КТА коронарных артерий в диагностике СКА равна 98%, специфичность – 82%, ПЦ+ результата – 91%, ПЦ- результата – 99% [54]. Согласно другому метаанализу

результатов 65 исследований, чувствительность КТА коронарных артерий в диагностике СКА составила 95%, специфичность – 79% [55]. Эффективность КТА в диагностике СКА не зависела от характера боли в грудной клетке. Наиболее подходящими кандидатами для проведения КТА коронарных артерий являются пациенты с предтестовой вероятностью, равной 7–67%. КТА, которая проводилась с использованием более чем 64-срезовых томографов, была более чувствительной и специфичной, чем КТА, которая проводилась с использованием 64- и менее чем 64-срезовых томографов. Авторы метаанализа выявили, что КТА коронарных артерий менее эффективна в диагностике СКА у женщин в сравнении с мужчинами. Другими исследователями сообщается об идентичной диагностической точности результатов КТА у мужчин и у женщин с низкой и промежуточной предтестовой вероятностью [56].

При возможности проведения одному и тому же больному стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой и КТА коронарных артерий с целью диагностики стабильной ИБС нет исследований, которые могли дать ответ на вопрос, какой из этих методов является более предпочтительным у пациентов старших возрастных категорий. Если не брать в расчет меньшую стоимость и большую доступность стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой, в пользу КТА коронарных артерий свидетельствует ее большая чувствительность, большая ПЦ-результата и меньшее значение ОП-результата, что было показано в исследованиях, в которые были включены пациенты вне зависимости от возраста. Что же касается специфичности, ПЦ+результата и ОП+результата обоих исследований, то значимые различия не всегда обнаруживались. Важными преимуществами стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой перед КТА коронарных артерий являются возможность функциональной оценки их поражений, отсутствие необходимости введения контраста. В ряде исследований было проведено сопоставление частоты возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от проведения пациентам функциональных проб или КТА коронарных артерий [57, 58]. В исследование PROMISE вошли 10 003 пациентов, не имевших ранее документированного диагноза ИБС. Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по истечении двухлетнего наблюдения у 4996 больных, которые были направлены на КТА коронарных артерий, составила 3,3%, что не отличалось от аналогичного показателя у 5007 пациентов, которым проводились функциональные пробы (в 68% случаев скинтиграфия миокарда, в 22% случаев стресс-ЭхоКГ, в 10% случаев стресс-ЭКГ). Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий равнялась 3% [57]. Согласно метаанализу результатов 13 исследований, в которые вошли 10 315 пациентов, проведение КТА коронарных

артерий в сравнении с функциональными пробами приводит к снижению частоты возникновения инфаркта миокарда [42].

Проведение проб с физической нагрузкой у пациентов старших возрастных категорий часто невозможно из-за детренированности или наличия сопутствующих заболеваний, а осуществление фармакологических нагрузочных проб вызывает опасение развития осложнений [59]. В подобной ситуации возникает вопрос о том, каков должен быть план дальнейших действий: проведение КТА коронарных артерий для решения вопроса о целесообразности направления больного на КАГ или проведение КАГ без КТА коронарных артерий. В первом случае больной подвергается большей лучевой нагрузке, ему вводится больший объем контрастного вещества, что сопряжено с риском развития нефропатии. Подобный подход может приводить к большему расходованию средств. Во втором случае пациент подвергается риску возникновения осложнений, связанных с проведением КАГ. Это исследование часто психологически тяжело переносится пожилыми больными. Исследований, которые могли бы ответить на поставленный вопрос у пациентов старших возрастных категорий, не проводилось. В рандомизированном исследовании CONSERVE, в которое вошли пациенты с подозрением на наличие ИБС вне зависимости от возраста, было показано, что проведение КТА коронарных артерий приводило к снижению количества КАГ, при котором не обнаруживалось СКА, а также к уменьшению общих затрат на диагностику [60].

Проведение КТА коронарных артерий у пациентов старших возрастных категорий ограничивает частое наличие выраженного кальциноза коронарных артерий [61]. Другой проблемой является необходимость длительной задержки дыхания во время исследования. Появление компьютерных томографов с большим количеством рядов детекторов значительно сократило время исследования и не требует длительной задержки дыхания, что позволяет проводить исследования практически у любых пациентов. Параллельно с эволюцией компьютерных томографов совершенствовались рентгеноконтрастные препараты, необходимые для проведения КТА коронарных артерий. Изначально применялись ионные йодсодержащие контрастные препараты, введение которых было связано с риском возникновения побочных реакций, особенно у пациентов старших возрастных категорий. Появление неионных низко- и изоосмолярных препаратов позволило снизить частоту развития побочных реакций и уменьшить риски, связанные с проведением КТА коронарных артерий.

Таким образом, клинические проявления стабильной ИБС у пациентов старших возрастных категорий имеют определенные особенности, которые определяют специфику ее диагностики. Большинство пациентов вне зависимости от пола и характера боли в грудной клетке имеют такую

предтестовую вероятность наличия СКА, которая предполагает проведение неинвазивного тестирования для установления диагноза стабильной ИБС. Исследования, касающиеся оценки точности электрокардиографических проб с физической нагрузкой и стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой в диагностике стабильной ИБС у пациентов старших возрастных категорий, малочисленны и малоинформативны. Нет сведений, которые могли бы дать ответ на вопрос, насколько велико различие в возможностях выявления СКА стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой и стресс-ЭКГ у пациентов старших возрастных категорий. При возможности проведения одному и тому же больному стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой и КТА коронарных

артерий нет исследований, которые могли бы дать ответ на вопрос, какой из этих методов является более предпочтительным. Проведение проб с физической нагрузкой у пациентов старших возрастных категорий часто невозможно из-за детренированности или наличия сопутствующих заболеваний. Исследований, которые могли бы ответить на вопрос о том, каков должен быть в этом случае план дальнейших действий: проведение КТА коронарных артерий для решения вопроса о целесообразности направления больного на КАГ или проведение КАГ без КТА коронарных артерий, не проводилось.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

### Список литературы

1. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadbi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, de Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijf JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijns MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG; CAD Consortium. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011;32:1316–30.
2. Aronow WS, Fleg JL. Diagnosis of coronary heart disease in the elderly. In: Aronow W.S., Fleg J.L., Rich M.W., editors. *Tresch and Aronow's Cardiovascular Disease in the Elderly*. 6th ed. CRC Press; 2019: 191–214.
3. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. *Clin Geriatr Med*. 2016;32:215–26.
4. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salive ME, Horne FM, Bell SP, Fulmer T, Reuben DB, Zieman S, Rich MW. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *JACC*. 2018;71:2149–61.
5. Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB, Becker LC, Weisfeldt ML, Costa PT. Jr, Lakatta EG. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation*. 1990;81:428–36.
6. Deedwania PC. Silent myocardial ischaemia in the elderly. *Drugs Aging*. 2000;16:381–9.
7. Aronow WS, Abn C, Mercando AD, Epstein S, Kronzon I. Prevalence of and association between silent myocardial ischemia and new coronary events in older men and women with and without cardiovascular disease. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1075–8.
8. Malhotra S, Sharma R, Kliner DE, Follansbee WP, Soman P. Relationship between silent myocardial ischemia and coronary artery disease risk factors. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:731–8.
9. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation*. 2003;108:1263–77.
10. Chow GV, Marine JE, Fleg JL. Epidemiology of arrhythmias and conduction disorders in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2012;28:539–53.
11. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabatini M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolb P, Lancellotti P, Linhart A, Niboyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolb P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
12. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumboltz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR, Jr., Smith JA, Spertus JA, Williams SV; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses



- Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STSGuideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *JACC*. 2012;60:e44-e164.
13. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersb BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019;pii: ehz425.
  14. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300:1350-8.
  15. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, Wijns W, Knuuti J. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J. Cardiovasc Imaging* 2019;pii: jez054.
  16. Cheng VY, Berming DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallab M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Gomez M, Hadamitzky M, Hausleiter J, Karlsberg RP, Kaufmann P, Lin FY, Maffei E, Raff GL, Villines TC, Shaw LJ, Min JK. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: Results from the Multinational Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011;124:2423-32.
  17. Foldyna B, Udelson JE, Karády J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, Bittner DO, Meyersohn NM, Emami H, Genders T,SS, Fordyce CB., Ferencik M, Douglas PS, Hoffmann U. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:574-81.
  18. Reeh J, Therning CB, Heitmann M, Højberg S, Sørum C, Bech J, Husum D, Dominguez H, Sebestedt T, Hermann T, Hansen KW, Simonsen L, Galatius S, Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019;40:1426-35.
  19. Veeranna V, Pradban J, Niraj A, Fakhry H, Afonso L. Traditional cardiovascular risk factors and severity of angiographic coronary artery disease in the elderly. *Prev Cardiol*. 2010;13:135-40.
  20. Yayan J. Weak prediction power of the Framingham Risk Score for coronary artery disease in nonagenarians. *PLoS One*. 2014;9:e113044.
  21. Yayan J. Association of traditional risk factors with coronary artery disease in nonagenarians: the primary role of hypertension. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2003-12.
  22. Mancini GB, Gosselin G, Chow B, Kostuk W, Stone J, Yvorchuk KJ, Abramson BL, Cartier R, Huckell V, Tardif JC, Connelly K, Ducas J, Farkoub ME, Gupta M, Juneau M, O'Neill B, Raggi P, Teo K, Verma S, Zimmermann R; Canadian Cardiovascular Society. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease. *Can J Cardiol*. 2014;30:837-49.
  23. Goraya T. Prognostic value of treadmill exercise testing in the elderly persons. *Ann Intern Med*. 2000;132:862-70.
  24. Gentile R, Vitarelli A, Schillaci O, Lagana B, Gianni C, Rossi-Fanelli F, Fedele F. Diagnostic accuracy and prognostic implications of stress testing for coronary artery disease in the elderly. *Ital Heart J*. 2001;2:539-45.
  25. Sumanen M, Mattila K. A negative finding in an exercise test is reliable among elderly people: a follow-up study. *Gerontology*. 2007;53:159-64.
  26. Newman KP, Phillips JH. Graded exercise testing for diagnosis of coronary artery disease in elderly patients. *South Med J*. 1988;81:430-2.
  27. Fletcher G, Ades P, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bitner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA, on behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:873-934.
  28. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolb P, Rutjes AWS, Jüni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39:3322-30.
  29. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989;32:173-206.
  30. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *JACC*. 2002;40:1531-40.
  31. Levisman JM, Aspary K, Amsterdam EA. Improving the positive predictive value of exercise testing in women for coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2012;110:1619-22.

32. Banerjee A, Newman DR, Van den Bruel A, Heneghan C. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Pract.* 2012;66:477-92.
33. Gurunathan S, Ahmed A, Pabla J, Karogiannis N, Hua A, Young G, Nalin Shah B, Senior R. The clinical efficacy and long-term prognostic value of stress echocardiography in octogenarians. *Heart.* 2017;103:517-23.
34. O'Keefe JH, Jr., Barnhart CS, Bateman TM. Comparison of stress echocardiography and stress myocardial perfusion scintigraphy for diagnosing coronary artery disease and assessing its severity. *Am J Cardiol.* 1995;75:25D-34D.
35. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA.* 1998;280:913-20.
36. de Albuquerque Fonseca L, Picano E. Comparison of dipyridamole and exercise stress echocardiography for detection of coronary artery disease (a meta-analysis). *Am J Cardiol.* 2001;87:1193-6.
37. Noguchi Y, Nagata-Kobayashi S, Stahl JE, Wong JB. A meta-analytic comparison of echocardiographic stressors. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2005;21:189-207.
38. Timmis A, Roobottom CA. National Institute for Health and Care Excellence updates the stable chest pain guideline with radical changes to the diagnostic paradigm. *Heart.* 2017;103:982-6.
39. Cremer PC, Nissen SE. The National Institute for Health and Care Excellence update for stable chest pain: poorly reasoned and risky for patients. *Heart.* 2017;103:972-4.
40. Villines TC, Shaw LJ. Coronary Computed Tomography Angiography - The First Test for Evaluating Patients With Chest Pain? *JAMA Intern Med.* 2017;177:1631-2.
41. Alfakih K, Greenwood JP, Plein S. The 2016 update to NICE CG95 guideline for the investigation of new onset stable chest pain: more - innovation, but at a cost? *Clin Med (Lond).* 2017;17:209-11.
42. Foy AJ, Dbrwa SS, Peterson B, Mandrola JM, Morgan DJ, Redberg R.F. Coronary Computed Tomography Angiography vs Functional Stress Testing for Patients With Suspected Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177:1623-31.
43. Nielsen LH, Ortner N, Nurgaard BL, Achtenbach S, Leipsic J, Abdulla J. The diagnostic accuracy and outcomes after coronary computed tomography angiography vs. conventional functional testing in patients with stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:961-71.
44. Schwartz FR, Koweek LM, Nurgaard BL. Current Evidence in Cardiothoracic Imaging: Computed Tomography-derived Fractional Flow Reserve in Stable Chest Pain. *J Thorac Imaging.* 2019;34:12-17. doi: 10.1097/RTI.0000000000000369.
45. Chan WL, Liew CK, Chin SP, Ong TK. Feasibility and accuracy of coronary imaging in elderly patients using the 64-row multi-detector computed tomography: A correlation study with conventional coronary angiography. *J Geriatric Cardiology.* 2006;3:9-14.
46. Wijesekera NT, Padley SPG, Ansele G, Barker RP, Rubens MB. Is there a role for 64-multi-detector CT coronary angiography in octogenarians? A single-centre experience. *Br J Cardiol.* 2010;17:40-3.
47. Jordan AN, Green P, Lee H, Bull R, Radvan J. Coronary CT Angiography: A Useful Diagnostic Modality In The Elderly? *Heart.* 2013;99(Suppl. S2):A69.
48. Laggoune J, Nerlekar N, Munnur K, Ko BS, Cameron JD, Seneviratne S, Wong DT. The utility of coronary computed tomography angiography in elderly patients. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16:507-13.
49. Haase R, Schlattmann P, Gueret P, Andreini D, Pontone G, Alkadbi H, Hausleiter J, Garcia MJ, Leschka S, Meijboom WB, Zimmermann E, Gerber B, Schoepf UJ, Shabestari AA, Nørgaard BL, Meijs MFL, Sato A, Ovrebus KA, Diederichsen ACP, Jenkins SMM, Knuuti J, Hamdan A, Halvorsen BA, Mendoza-Rodriguez V, Rochitte CE, Rixe J, Wan YL, Langer C, Bettencourt N, Martuscelli E, Ghostine S, Buechel RR, Nikolaou K, Mickley H, Yang L, Zhang Z, Chen MY, Halon DA, Rief M, Sun K, Hirt-Moch B, Niinuma H, Marcus RP, Muraglia S, Jakamy R, Chow BJ, Kaufmann PA, Tardif JC, Nomura C, Kofoed KF, Laissy JP, Arbab-Zadeh A, Kitagawa K, Labam R, Jinzaki M, Hoe J, Rybicki FJ, Scholte A, Paul N, Tan SY, Yoshioka K, Røhle R, Schuetz GM, Schueler S, Coenen MH, Wieske V, Achtenbach S, Budoff MJ, Laule M, Newby DE, Dewey M; COME-CCT Consortium. Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and in clinically important subgroups: meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2019;365:l1945.
50. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, Cademartiri F, Nieman K, Boersma E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *JACC.* 2007;50:1469-75.
51. van Werkhoven JM, Heijenbrok MW, Schuijf J, Jukema JW, Boogers MM, van der Wall EE, Schreur JH, Bax JJ. Diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomographic coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2010;105:302-5.
52. Weustink AC, Mollet NR, Neeffjes LA, Meijboom WB, Galema TW, van Mieghem CA, Kyrzopoulos S, Eu RN, Nieman K, Cademartiri F, van Geuns RJ, Boersma E, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy and clinical utility of noninvasive testing for coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 2010;152:630-9.
53. Budoff MJ, Dove D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *JACC.* 2008;52:1724-32.
54. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011;11:32.

55. Haase R, Schlattmann P, Gueret P, Andreini D, Pontone G, Alkadbi H, Hausleiter J, Garcia MJ, Leschka S, Meijboom WB, Zimmermann E, Gerber B, Schoepf UJ, Shabestari AA, Nørgaard BL, Meijs M.FL, Sato A, Ovrebos KA, Diederichsen ACP, Jenkins SMM, Knuuti J, Hamdan A, Halvorsen BA, Mendoza-Rodriguez V, Rochitte CE, Rixe J, Wan YL, Langer C, Bettencourt N, Martuscelli E, Ghostine S, Buechel RR, Nikolaou K, Micklely H, Yang L, Zhang Z, Chen MY, Halon DA, Rief M, Sun K, Hirt-Moch B, Niinuma H, Marcus RP, Muraglia S, Jakamy R, Chow BJ, Kaufmann PA, Tardif JC, Nomura C, Kofoed KF, Laissy JP, Arbab-Zadeh A, Kitagawa K, Labam R, Jinzaki M, Hoe J, Rybicki FJ, Scholte A, Paul N, Tan SY, Yosbioka K, Röble R, Schuetz GM, Schueler S, Coenen MH, Wieske V, Achenbach S, Budoff MJ, Laule M, Newby DE, Dewey M; COME-CCT Consortium. Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and in clinically important subgroups: meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2019;365:l1945.
56. Dbarampal AS, Papadopoulou SL, Rossi A, Weustink AC, Mollet NR, Meijboom WB, Neefjes LA, Nieman K, Boersma E, de Feijter PJ, Krestin GP. Computed tomography coronary angiography accuracy in women and men at low to intermediate risk of coronary artery disease. *Eur Radiol*. 2012;22:2415-23.
57. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, Cole J, Dolor RJ, Fordyce CB, Huang M, Khan MA, Kosinski AS, Krucoff MW, Malhotra V, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Yow E, Cooper LS, Lee KL; PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291-300.
58. The SCOT-HEART Investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary artery disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel group multicentre trial. *Lancet*. 2015;285:2383-91.
59. Varga A, Garcia MA, Picano E; International Stress Echo Complication Registry. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol*. 2006;98:541-3.
60. Chang HJ, Lin FY, Gebow D, An HY, Andreini D, Bathina R, Baggiano A, Beltrama V, Cerci R, Choi EY, Choi JH, Choi SY, Chung N, Cole J, Dob JH, Ha SJ, Her AY, Kepka C, Kim JY, Kim JW, Kim SW, Kim W, Pontone G, Valeti U, Villines TC, Lu Y, Kumar A, Cho I, Danad I, Han D, Heo R, Lee SE, Lee JH, Park HB, Sung JM, Leflang D, Zullo J, Shaw LJ, Min JK. Selective Referral Using CCTA Versus Direct Referral for Individuals Referred to Invasive Coronary Angiography for Suspected CAD: A Randomized, Controlled, Open-Label Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 2):1303-12.
61. Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary Artery Calcification and its Progression: What Does it Really Mean? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11: 127-42.

# Питавастатин: отличительные особенности в новых реалиях

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0003

© М. В. Ежов, М. А. Матвеева, И. А. Алексеева

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

Для цитирования: Ежов Марат Владиславович, Матвеева Марина Александровна, Алексеева Ирина Александровна.

Питавастатин: отличительные особенности в новых реалиях. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;2(43):35–46.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0003

## Абстракт

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) актуально во всем мире и России как ведущей причины заболеваемости и смертности. Ведущим фактором риска развития и прогрессирования ССЗ и их осложнений является гиперлипидемия (ГЛП), в частности, повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Статины служат основой терапии ГЛП и ведущим направлением для снижения смертности от ССЗ. Питавастатин – статин с уникальной химической структурой и выраженным сродством к молекуле ГМГ-КоА-редуктазы, что выражается в его высокой эффективности в меньших, в сравнении с другими статинами, дозировках. Нежелательные взаимодействия питавастатина с другими лекарственными средствами отсутствуют или считаются клинически незначимыми; препарат эффективен в меньших, чем у других статинов, дозах. Питавастатин является препаратом первого выбора для лечения пациентов с дислипидемией (ДЛП) и ГЛП, нуждающихся в пожизненной терапии, в том числе альтернативой для лечения ГЛП у коморбидных и пожилых пациентов, с сахарным диабетом и метаболическим синдромом, с трансплантацией почек и сердца, с вирусом иммунодефицита человека и новой коронавирусной инфекцией – COVID-19, то есть в тех случаях, когда применение других статинов ограничено или невозможно, однако исследования в данном направлении представлены единичными работами.

**Ключевые слова:** дислипидемия, питавастатин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), эффективность, безопасность, коморбидность, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.

## Pitavastatin: distinctive features in a new reality

M. V. Ezhov, M. A. Matveeva, I. A. Alekseeva

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

## Abstract

The treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD) is actual worldwide and in Russia as the main reason of morbidity and mortality. The main reason of developing and progressing of CVD is dyslipidemia, in particular, high low density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Management of dyslipidemia with statins is the main direction to low mortality rate from CVD. Pitavastatin is a statin with unique chemical structure and high affinity to HMG-CoA reductase molecule which result in more potent, than other statins efficacy against dyslipidemia. Pitavastatin has a reduced potential for drug–drug interactions and similar efficacy at the lowest dose. Pitavastatin is a statin of choice for management of dyslipidemia in comorbidity and elderly, in the presence of diabetes mellitus and metabolic disturbances, after kidney and heart transplantation and in patients with human immunodeficiency virus and COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), – in cases when use of other statins is limited or impossible.

**Keywords:** dyslipidemia, pitavastatin, safety, effectiveness, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), comorbidity, COVID-19, novel coronavirus infection.



Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) во всем мире являются ведущей причиной заболеваемости и смертности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. ССЗ стали причиной трети смертей (85% из них – инсульт и инфаркт миокарда), что составило 17,9 млн человек [2]. Смертность от ССЗ в Российской Федерации (РФ) остается одной из самых высоких в мире. При анализе кривой смертности в России, начиная с 1991 г., видно максимальное ее увеличение в 2003 г. до 927,5 случаев на 100 тыс. населения. С этого момента и по настоящее время отмечается устойчивая тенденция к снижению смертности от ССЗ, которая в 2018 г. составила 583,1 случаев на 100 тыс. населения, обеспечив общее снижение с 2003г. на 37%, однако по сравнению с большинством стран Европы этот показатель остается выше примерно в 3 раза. Анализ причин смертности от ССЗ в 2018 г. в России показал, что более чем половина случаев (~53%) приходилась на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и около 30% – на цереброваскулярную болезнь (ЦВБ). По данным за 2018 г., болезни системы кровообращения унесли жизни 853,1 тысячи человек в РФ. С начала XXI в. наша страна потеряла из-за ССЗ более 20 млн жителей – это число сопоставимо с потерями в Великой Отечественной войне [3, 4].

Ведущими факторами риска развития, прогрессирования и развития осложнений ССЗ считаются гиперлипидемия (ГЛП) и дислипидемия (ДЛП), в частности, повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ), частота гиперхолестеринемии в различных регионах России достигает 60% [5]. Многочисленными исследованиями было показано, что ГЛП и ДЛП являются одними из наиболее мощных факторов риска развития и прогрессирования ССЗ и их осложнений [6, 7]. Таким образом, одним из направлений среди комплекса мер, необходимых для снижения смертности от ССЗ в РФ, выступает воздействие на ГЛП и ДЛП.

Согласно международным и российским рекомендациям по лечению ДЛП, основной группой лекарственных препаратов, значимо снижающих уровень ХС ЛНП крови, являются ингибиторы фермента  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины. На сегодняшний день статины остаются золотым стандартом первичной и вторичной профилактики ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), позволяя предотвратить прогрессирование атеросклероза [6, 7]. В настоящее время в России применяются 6 препаратов этой группы: аторвастатин, розувастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин и питавастатин. Выбор статина индивидуален и зависит от множества факторов, включая клинические характеристики, категорию риска, целевой

уровень ХС ЛНП и другие. Основными проблемами лечения ДЛП и ССЗ в России являются низкая приверженность терапии статинами, назначение их в неадекватных дозах из-за опасения развития побочных эффектов, недостаточная осведомленность врачей о появлении новых, не менее эффективных и безопасных препаратов этой группы. Статины имеют различия в химической структуре и фармакокинетических свойствах, что проявляется в их гиполипидемических и плейотропных эффектах, эффективности и безопасности, а также разной степени лекарственного взаимодействия. Одним из относительно новых, безопасных и эффективных статинов является питавастатин.

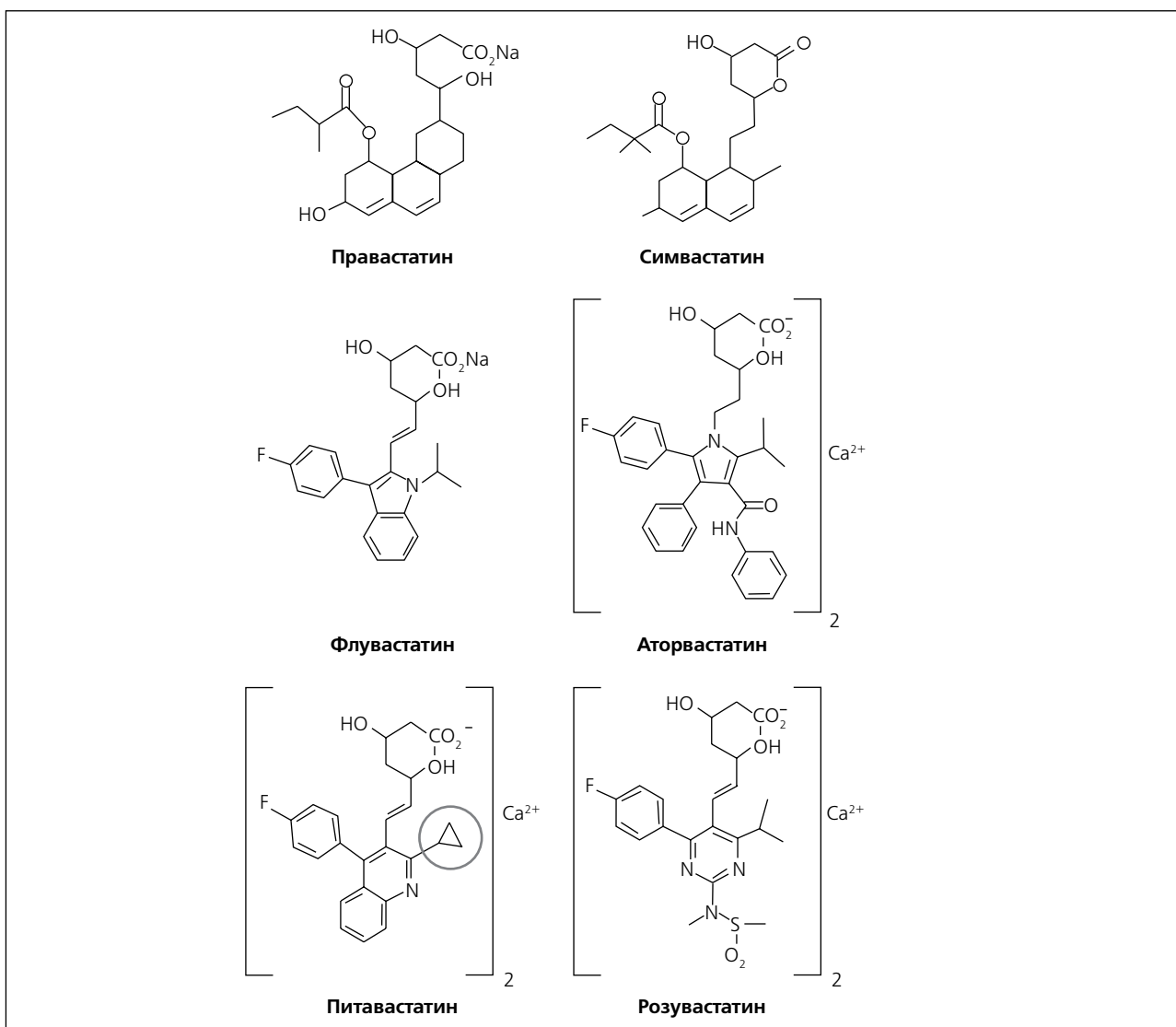
### Особенности строения молекулы питавастатина

Питавастатин с 2003 г. применяется в Японии, с 2010 г. – в США, с 2011 г. – в странах Европы. В РФ препарат зарегистрирован в 2015 г. Так же, как и другие статины, питавастатин блокирует синтез эндогенного холестерина в гепатоцитах путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы в печени. Молекула питавастатина отличается от молекул других статинов наличием дополнительной циклопропильной группы (рис. 1), что обеспечивает этому препарату более выраженное сродство к ГМГ-КоА-редуктазе, а также другие важные преимущества. Так, после приема внутрь питавастатин хорошо всасывается независимо от сопутствующего приема пищи. Биодоступность питавастатина (60% принятой дозы) считается одной из самых высоких среди современных статинов. Более мощное сродство к ГМГ-КоА-редуктазе обеспечивает высокую гиполипидемическую эффективность в меньших, в сравнении с другими статинами, дозировках, а также способность достоверно увеличивать уровень ХС ЛВП [8, 9].

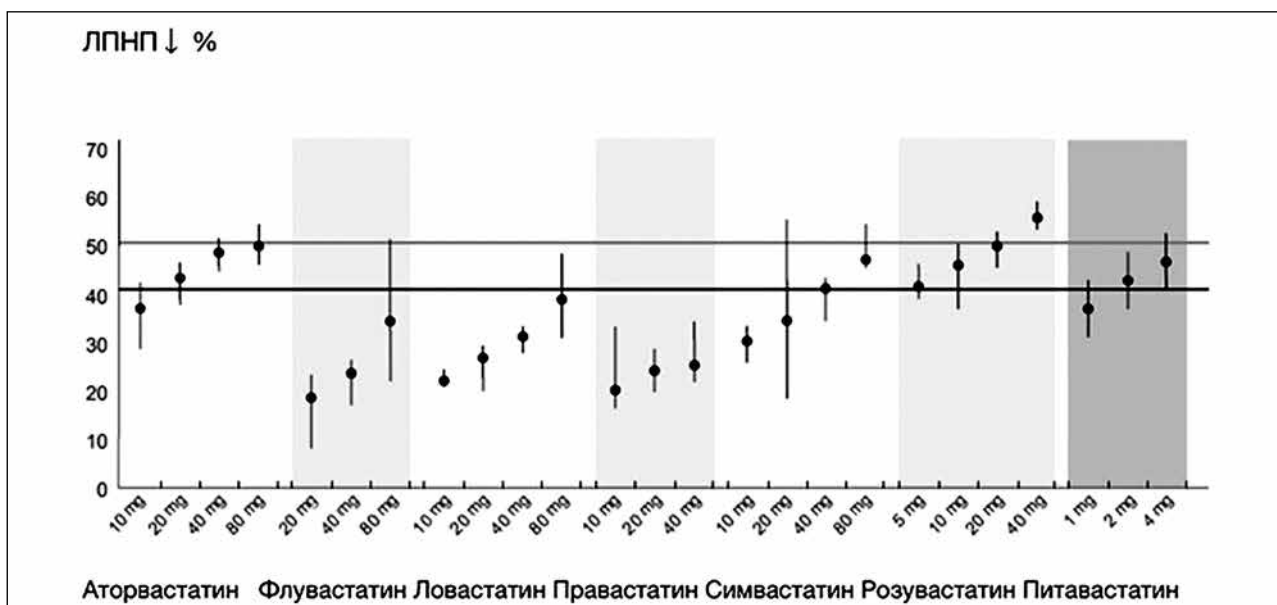
Питавастатин, подобно другим статинам, эффективно снижает уровень ХС ЛНП. Метаанализ сравнительной эффективности 6 статинов в отношении ХС ЛНП показал примерно равную эффективность всех препаратов в сопоставимых дозах (рис. 2) [10]. Более того, питавастатин в дозировках 2 или 4 мг в сутки снижал уровень ХС ЛНП более чем на 40%, что сопоставимо с эффективностью аторвастатина и розувастатина в дозировках  $\geq 20$  мг/сут. На сегодняшний день доказано, что питавастатин активизирует экспрессию клеточных рецепторов к ЛНП, в результате чего отмечается не только снижение эндогенного синтеза атерогенных частиц ЛНП, но и повышение их сывороточного клиренса (выведения), что дополнительно обеспечивает достижение выраженного гиполипидемического эффекта питавастатина при назначении меньших доз [8, 9].

В современных научных исследованиях показано, что питавастатин не только снижает уровень атерогенных фракций (ХС ЛНП), но и повышает содержание холестерина липопротеидов высокой

**Рисунок 1.** Структурные формулы статинов (кружком обведена циклопропильная группа в молекуле питавастатина) [8]



**Рисунок 2.** Данные по гиполипидемической эффективности различных доз питавастатина в сравнении с другими статинами (адаптировано из Weng и соавт. [10])



плотности (ХС ЛВП) за счет увеличения синтеза белка аполипопротеина А1 (апоА-1) и снижает концентрацию липопротеидов очень низкой плотности [11, 12].

### Плейотропные свойства питавастатина

Статины, помимо снижения уровня ХС ЛНП, могут оказывать дополнительное защитное действие на сердечно-сосудистую систему, что называется плейотропными эффектами, включая улучшение эндотелиальной функции, подавление активации и миграции моноцитов, моноцитарно-эндотелиальной адгезии, формирования тучных клеток и аккумуляции холестерина, стабилизацию

атеросклеротической бляшки, уменьшение тромбообразования, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты [13]. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* была продемонстрирована способность питавастатина стабилизировать и приводить к регрессу атеросклеротической бляшки путем снижения аккумуляции и инфильтрации макрофагов, замедления пролиферации гладкомышечных клеток, повышения содержания коллагена и снижения содержания матриксных металлопротеиназ в атеросклеротической бляшке. Также была показана способность препарата снижать уровень маркеров воспаления [12, 14–16]. Основные плейотропные эффекты питавастатина представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Плейотропные эффекты питавастатина (по Saito Y. [12])

Эффекты	Целевая популяция пациентов
Снижение уровня маркеров воспаления	Пациенты с ССЗ и высоким уровнем маркеров воспаления
Низкий потенциал лекарственного взаимодействия	Пациенты, получающие одновременно несколько препаратов
Улучшение функции эндотелия / антиоксидантный эффект	Пациенты с эндотелиальной дисфункцией
Безопасность	Пациенты с риском развития побочных эффектов (пожилые люди, коморбидные пациенты, получающие одновременно несколько препаратов)
Стабилизация / регрессия атеросклеротической бляшки	Пациенты с острым коронарным синдромом
Положительные эффекты при ожирении / нарушениях углеводного обмена	Пациенты с диабетом, инсулинорезистентностью и / или ожирением
Улучшение функции почек	Пациенты с нарушением функции почек

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

### Регрессия атеросклероза на фоне питавастатина

Способность питавастатина влиять на атеросклеротический процесс была продемонстрирована в исследовании JAPAN-ACS (the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome study) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Питавастатин 4 мг и аторвастатин 20 мг в течение 12 месяцев у 252 больных с ОКС эффективно и сопоставимо снижали уровень ХС ЛНП на  $36,2 \pm 19,5\%$  и на  $35,8 \pm 22,9\%$  соответственно и объем атеросклеротических бляшек (АСБ) по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования на  $16,9 \pm 13,9\%$  и на  $18,1 \pm 14,2\%$  соответственно без достоверного различия между сравниваемыми группами [17]. Отмечено

уменьшение объема липидного ядра, толщины фиброзной покрышки бляшки и увеличение просвета сонных артерий по данным магнитно-резонансной томографии за 48 недель лечения питавастатином у 60 больных, причем положительные изменения были более выражены при дозировке 4 мг/сут по сравнению с дозой 2 мг/сут [18].

### Эффективность и безопасность питавастатина

Благодаря уникальному строению молекулы при метаболизме питавастатина образуется лактон питавастатина, при этом практически не затрагивается изоферментная система цитохрома P450. В отличие от других статинов, питавастатин не подвергается метаболизму цитохрома P450 и, следовательно,

демонстрирует низкий потенциал лекарственного взаимодействия. Кроме того, опосредованный Р-гликопротеином транспорт не играет существенной роли в распределении препарата, а сам питавастатин не ингибирует активность Р-гликопротеина. Печеночный транспорт питавастатина осуществляют несколько транспортных белков, однако ингибиторы полипептида 1В1, обеспечивающего транспорт органических анионов, оказывают меньшее влияние на концентрацию питавастатина, чем на уровень других статинов. Благодаря перечисленным механизмам нежелательные взаимодействия питавастатина с другими лекарственными средствами отсутствуют или считаются клинически незначимыми [8, 9]. Это особенно важно в современных условиях, для осуществления длительной и эффективной лекарственной терапии ССЗ, повышения приверженности лечению, особенно у пожилых и коморбидных пациентов. В данной ситуации питавастатин обладает существенными преимуществами эффективного и безопасного применения в комбинации с другими препаратами.

Данные крупных наблюдательных исследований по применению аторвастатина, розувастатина и питавастатина в течение 3 месяцев продемонстрировали (рис. 3), что питавастатин имел самую низкую (6,1%) частоту побочных эффектов [19].

Несмотря на доказанное отсутствие лекарственного взаимодействия питавастатина с большинством лекарственных препаратов, не рекомендуется одновременное назначение питавастатина с некоторыми из них, включая циклоsporин, фузидовую кислоту, эритромицин и другие антибиотики-макролиды [8, 9, 20].

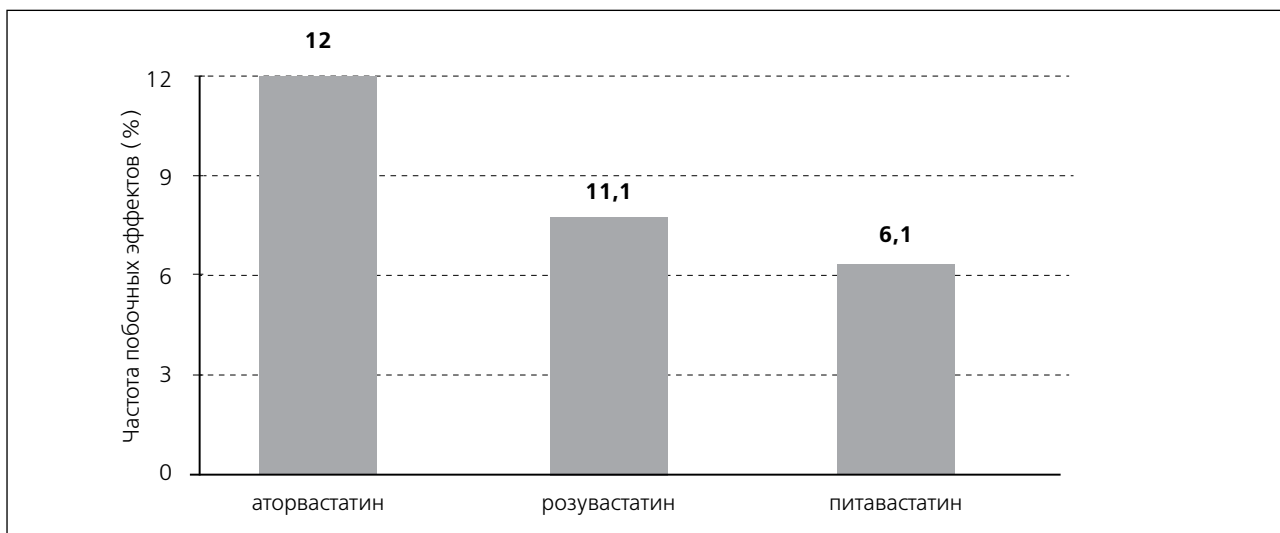
Исследования III и IV фазы, выполненные в странах Европы и Азии с применением питавастатина в дозировках 1, 2 и 4 мг однократно, продемонстрировали высокую эффективность препарата по снижению уровня ХС ЛНП на 34, 42 и 47% соответственно, с сохранением снижающей ХС ЛНП

эффективности до 60 недель терапии препаратом [12, 21]. При этом было показано, что применение питавастатина 4 мг/сут почти у 75% пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС) или комбинированной ДЛП приводило к достижению целевых уровней ХС ЛНП, что особенно важно у пациентов высокого и очень высокого риска ССО [12, 22, 23].

Одно из первых крупных наблюдательных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности питавастатина Livalo (Livalo Effectiveness and Safety, LIVES), проведено в Японии и включало 20 000 пациентов с ГХС и длилось 104 недели. Было подтверждено статистически значимое снижение уровня ХС ЛНП и повышение содержания ХС ЛВП на фоне приема питавастатина. Так, у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) и сниженным уровнем ХС ЛВП исходно препарат снизил уровень ТГ и повысил уровень ХС ЛВП на 22,7% и 19,9% соответственно; при этом существенных побочных эффектов в ходе исследования отмечено не было [24]. Не было выявлено серьезных побочных эффектов при лечении питавастатином в течение 2-летнего периода наблюдения [25]. Препарат не оказывал отрицательного влияния на уровень гликированного гемоглобина. Более того, лечение питавастатином было связано с увеличением скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хроническим заболеванием почек. Авторы пришли к заключению о целесообразности назначения питавастатина у коморбидных пациентов с ГХС.

В отечественное исследование, посвященное изучению эффективности и приверженности терапии препаратом питавастатин (Ливазо) в реальной клинической практике (Российская программа «ЛИДЕР»), проведенное с января 2018 г. по февраль 2019 г. в 135 исследовательских центрах РФ [26], включены 656 пациентов с установленным диагнозом первичной ГЛП, включая гетерозиготную семейную ГХС, смешанную ГЛП

**Рисунок 3.** Частота побочных эффектов при использовании различных статинов (по Borghi С. и соавт.)





и гипертриглицеридемию, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, в возрасте  $59,9 \pm 10,3$  года. Помимо нарушений липидного обмена, у 80% участников диагностирована артериальная гипертензия (АГ), у 25% – ИБС, у 8,4% – сахарный диабет (СД) 2 типа. К концу исследования 15% пациентов получали питавастатин в дозе 1 мг, 52% – 2 мг, 33% – 4 мг. Авторами отмечено, что питавастатин в течение 6 месяцев значимо снижал концентрации общего холестерина (ОХС) – на 33%, ХС ЛНП – на 44%, ТГ – на 9,5%, а также на 7,4% повышал уровень ХС ЛВП. При этом терапия хорошо переносилась, и значимых побочных эффектов не отмечено. Целевого уровня ХС ЛНП достигли 237 (56%) пациентов, входящих в группу высокого риска, и 30 (18%) больных из группы очень высокого сердечно-сосудистого риска, что соотносится с результатами более ранних клинических исследований по оценке эффективности статинов в России в реальной клинической практике [47, 48]. По мнению исследователей, результаты могли бы быть еще более впечатляющими, если бы в рутинной практике врачи не останавливались на стартовой дозе питавастатина, а титровали ее до достижения целевых значений ХС ЛНП. Исследование «ЛИДЕР» убедительно доказало, что питавастатин может безопасно использоваться в стартовой дозе 4 мг для быстрого достижения целевого уровня ХС ЛНП.

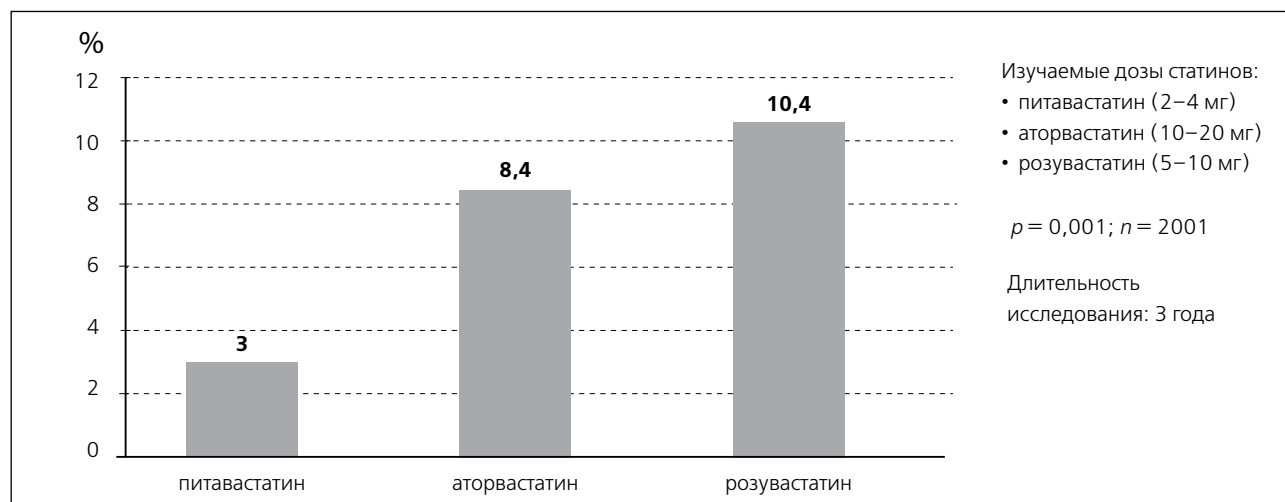
#### Питавастатин у коморбидных и пожилых пациентов

За последние десятилетия общий профиль риска у пациентов, получающих статины, стал тяжелее как в связи с постепенным старением в целом, так и увеличением количества сопутствующих заболеваний, т.е. с коморбидностью. Действительно, наличие у пациента ДЛП зачастую сопровождается АГ, СД и метаболическим синдромом, ИБС и другими ССЗ, а также заболеваниями почек; при этом чаще

всего такие пациенты являются пожилыми. Так, длительная (до 60 недель) терапия питавастатином 2–4 мг/сут у пациентов старше 65 лет достоверно снизила уровень ХС ЛНП на 43,4%, повысила уровень ХС ЛВП на 9,6% по сравнению с исходными уровнями, при этом терапия была безопасной и хорошо переносилась [22]. Необходимо отметить исследования, показавшие улучшение исходно сниженной почечной функции на фоне лечения питавастатином, в том числе при сопутствующем СД. В клиническом исследовании LIVES на фоне 2-летнего применения питавастатина у пациентов с хронической почечной недостаточностью наблюдалось существенное улучшение расчетной скорости клубочковой фильтрации [26]. Также была продемонстрирована способность питавастатина улучшать исходно сниженную почечную функцию при диабетической нефропатии – через 12 и 52 недель лечения [27].

В современной литературе широко дискутируется вопрос о диабетогенном эффекте статинов. Вместе с тем, при анализе влияния статинов на частоту развития новых случаев СД 2 типа было показано, что питавастатин у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, реже вызывает новые случаи СД, чем аторвастатин и розувастатин [28] (рис. 4). При этом необходимо отметить, что в исследовании использовалась умеренно-интенсивная терапия статинами – наиболее распространенная в повседневной врачебной практике. В то же время весьма важной находкой стало выявление дозо- и время-зависимой способности различных статинов приводить к появлению нарушений углеводного обмена. Так, метаанализ 27 клинических исследований, сравнивавших способность различных статинов вызывать новые случаи СД 2 типа, показал, что если при высокоинтенсивной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут и розувастатином в дозе 20–40 мг/сут риск развития СД был высоким, то на фоне приема традиционных ловастатина, симвастатина,

**Рисунок 4.** Влияние различных статинов на частоту развития новых случаев СД 2 типа у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (по Choi J. и соавт.)



правастатина и питавастатина в стандартных дозах он оказался незначительным, причем длительность приема статина напрямую коррелировала с частотой новых случаев [29]. Результаты 5-летнего проспективного крупного ( $n = 1120$ ) РКИ J-PREDICT (Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance) свидетельствуют, что прием питавастатина (1–2 мг в день) пациентами с нарушенной толерантностью к глюкозе сопряжен с достоверным снижением ОР развития СД (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68–0,99;  $p = 0,041$ ) против изменения образа жизни [49]. В связи с этим умеренно-интенсивная терапия питавастатином, эффективно снижающим уровень ХС ЛНП с потенциально низкой частотой развития СД 2 типа, представляется перспективным для длительной терапии пациентов.

### Статины при трансплантации почек и сердца. Потенциальная роль питавастатина

Особый интерес представляют исследования, посвященные влиянию статинов на липидный профиль реципиентов после трансплантации органов. Известно, что больные с хронической болезнью почек имеют более высокий риск развития ССЗ [30]. ССЗ и ССО являются основной причиной смерти реципиентов трансплантата почки, что позволяет предположить потенциальную пользу от назначения им гиполипидемических препаратов, в частности, статинов [31].

Так, в систематическом обзоре и метаанализе 7 исследований сообщалось о соотношении рисков влияния статинов на выживаемость пациентов с трансплантированной почкой и отторжение трансплантата. Всего в анализ включены 5209 пациентов с аллотрансплантированной почкой: 1870 – получавших статины и 3339 больных, которым статины не были назначены (контрольная группа). Авторами установлено, что положительное влияние статинов на выживаемость трансплантата было статистически значимым с поправкой на такие факторы, как возраст, пол и уровень креатинина в сыворотке крови (ОР 0,80; 95% ДИ 0,69–0,92;  $p = 0,003$ ). Также подтверждено, что выживаемость пациентов после пересадки почки была значительно лучше при использовании статинов (скорректированный ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,88;  $p = 0,003$ ) [30]. В 2020 г. был выполнен метаанализ 8 опубликованных с 1995 по 2015 гг. исследований, оценивавших применение различных статинов, включая флувастатин, симвастатин, правастатин и аторвастатин, у пациентов с трансплантированной почкой. У 335 больных с аутоотрансплантатом почки, получавших статины, сравнили липидный профиль с таковым у 350 пациентов, перенесших пересадку почки, которым статины не были назначены. Результаты показали, что терапия статинами улучшала липидный профиль у реципиентов

почечного трансплантата, в частности, значительно снижала уровень ОХС и ХС ЛНП, что совпадало с данными других исследователей [31], однако на уровень ХС ЛВП и ТГ терапия не влияла, что нехарактерно для обычных пациентов [32]. В исследовании Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT), было включено 2012 пациентов с трансплантатом почки, наблюдавшихся в течение 5–6 лет. Было показано, что терапия флувастатином 40–80 мг/сут у пациентов с пересаженной почкой не только улучшала их липидный профиль, но и на 24% улучшила выживаемость по сравнению с аналогичными пациентами, не получавшими флувастатин [33]. Необходимо отметить, что проведенные исследования не оценивали применение питавастатина у пациентов с трансплантированной почкой, поскольку, помимо экспериментальных работ, крупный опыт применения питавастатина у пациентов, перенесших такую трансплантацию, отсутствует.

В литературе находит обсуждение и тема применения статинов при пересадке сердца. В проведенном Vallakati A. и соавт. метаанализе были систематизированы результаты 10 крупных исследований, посвященных оценке результатов терапии статинами у реципиентов с трансплантатом сердца. Проведенный анализ показал, что использование статинов было связано со значительным снижением показателя общей смертности (отношение шансов (ОШ) 0,26; 95% ДИ 0,20–0,35;  $p < 0,0001$ ). Статины также снижали риски развития гемодинамически значимого и фатального отторжения трансплантата (ОР 0,37; 95% ДИ 0,21–0,65;  $p = 0,0005$ ), частоту коронарной васкулопатии (ОР 0,33; 95% ДИ 0,16–0,68;  $p = 0,003$ ) и терминальной стадии рака (ОР 0,30; 95% ДИ 0,15–0,63;  $p = 0,002$ ). Авторы пришли к заключению, что статины улучшают выживаемость у реципиентов с трансплантированным сердцем [34].

Пациентам с трансплантацией сердца и почек и ГЛП, длительно получающим иммуносупрессивную терапию, важно назначение эффективной терапии статинами с минимальным риском побочных реакций, в связи с чем применение питавастатина с высокой гиполипидемической активностью, низкой частотой побочных эффектов и лекарственных взаимодействий на фоне длительной иммуносупрессивной терапии у пациентов с трансплантацией почек и сердца представляется потенциально перспективным и обнадеживающим.

### Статины при гепатите С и ВИЧ-инфекции. Роль питавастатина

В экспериментальных исследованиях у некоторых статинов была обнаружена способность оказывать самостоятельное противовирусное действие у лиц, инфицированных вирусом гепатита С [35]. Кроме того, имеются данные о благоприятном ингибирующем действии статинов на развитие фиброза,

цирроза и последующее формирование карциномы печени при гепатите С. Из исследованных к настоящему времени статинов наиболее перспективным оказался питавастатин, поскольку наряду с доказанными в эксперименте противовирусными свойствами в отношении вируса гепатита С (генотипа I b) этот препарат способен потенцировать действие противовирусных средств прямого действия, не вступая с ними в нежелательные лекарственные взаимодействия (в отличие от розувастатина, симвастатина и ловастатина) [12, 35].

Актуальным на сегодняшний день является вопрос назначения статинов ВИЧ-инфицированным пациентам. До 2020 г. ВИЧ-инфекция считалась одной из самых распространенных инфекций в мире. По данным ВОЗ, в 2019 г. в мире насчитывалось около 38 млн ВИЧ-инфицированных, их число постоянно растет. Установлено, что у ВИЧ-позитивных лиц, по сравнению с ВИЧ-негативными, в 1,5–2 раза повышен риск ССЗ, в первую очередь ИБС [36, 37]. При этом именно ССЗ являются второй по частоте причиной смертности ВИЧ-инфицированных пациентов, так как у этой категории больных, помимо широко распространенных факторов риска (курения, инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, хронического воспаления), отмечается и ГХС на фоне приема противовирусных препаратов, в частности, ингибиторов протеаз [36, 37]. Согласно современным клиническим рекомендациям, профилактику ССЗ, вызванных атеросклерозом, у ВИЧ-инфицированных лиц следует проводить с применением статинов [37]. Вместе с тем необходимо учитывать, что при совместном использовании ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с противовирусными ингибиторами протеаз, которые так же, как и большинство статинов, метаболизируются в печени ферментами, относящимися к семейству цитохрома P450, риск побочных эффектов у ВИЧ-инфицированных больных повышен. Особенность химической структуры и метаболизма питавастатина сводит к минимуму риск лекарственных взаимодействий, позволяя использовать препарат у сложных коморбидных пациентов. Так, в рандомизированном исследовании IV фазы INTREPID (HIV-infected patients and Treatment with Pitavastatin vs pravastatin for Dyslipidemia) сравнивались эффективность и безопасность назначения двух различных статинов – питавастатина и правастатина (оба препарата не подвергаются метаболизму цитохрома P450) у 252 ВИЧ-инфицированных пациентов с ГЛП на стабильной антиретровирусной терапии. При этом 126 ВИЧ-инфицированным пациентам с ГЛП был назначен питавастатин 4 мг/сут, 126 – правастатин 40 мг/сут в течение 12 недель, последующий период наблюдения составил 40 недель. Было показано, что терапия питавастатином в большей степени снижала уровень ХС ЛНП, чем терапия правастатином – на 31,1% против 20,9%,  $p < 0,0001$ , при этом частота побочных эффектов была сходной. Результаты исследования INTREPID

позволили сделать вывод, что питавастатин является предпочтительным препаратом для лечения ГЛП у ВИЧ-инфицированных пациентов. Препарат можно назначать на фоне приема ингибиторов вирусных протеаз, при котором использование других статинов нежелательно или возможно лишь в минимальных дозах. Коррекции дозы питавастатина у ВИЧ-инфицированных пациентов не требуется [38].

### Статины при COVID-19. Потенциальные возможности питавастатина

В настоящее время самой обсуждаемой мировым медицинским сообществом и актуальной проблемой является пандемия COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), поэтому врачи всего мира вынуждены срочно разрабатывать эффективные методы профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции с целью снижения заболеваемости и смертности при этой патологии. На 1 декабря 2020 г. ВОЗ с момента начала пандемии насчитывает более 60 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 1,4 млн смертей по всему миру, с охватом 220 стран. Для РФ к этому сроку ВОЗ зарегистрировано более 2,2 млн подтвержденных случаев COVID-19 и почти 40 тыс. смертей [39]. Учитывая длительность процесса разработки и внедрения в клиническую практику новых препаратов, с начала пандемии широко применяется тактика перепрофилирования существующих лекарств для лечения COVID-19 [40, 41]. К таковым относятся и статины. Статины известны своими плеiotропными противовоспалительным, антитромботическим и иммуномодулирующим действиями. Сегодня установлено, что статины способны снижать риск цитокинового шторма, вызванного гиперактивностью иммунитета при COVID-19. Кроме того, статины обладают противовоспалительным действием, модулируя выработку белков-цитокинов. Данный класс препаратов также обладает антитромботическими функциями и способностью уменьшить острое повреждение легких при заболевании [42].

Уже в самом начале пандемии врачи из разных стран отметили, что пациенты, страдающие гипертонией, СД, хроническими заболеваниями почек, ожирением, при этом постоянно принимающие статины, при инфицировании SARS-CoV-2 реже поступают в отделения интенсивной терапии [42]. Так, клиницисты из Уханьского университета (Китай) провели наблюдательное исследование почти 14 тысяч пациентов с COVID-19, из которых 1219 постоянно принимали статины. Было установлено, что у больных, не использующих препараты данного класса, риск смертности от коронавирусной инфекции составлял 9,4% против 5,2% – у наблюдаемых, постоянно принимавших статины [43]. Также врачи из Калифорнийского университета (США) в аналогичном наблюдательном исследовании изучили истории болезни 5281 пациента. При

приеме статинов частота развития тяжелой формы COVID-19 снижалась более чем вдвое, а пациенты быстрее восстанавливались [44]. Сегодня установлено, что одной из особенностей статинов является повышение активности клеточного рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ-2). И так как вирус SARS-CoV-2 использует этот рецептор для проникновения в здоровую клетку, повышенная активность рецептора увеличивает восприимчивость к коронавирусной инфекции, что, с одной стороны, является нежелательным эффектом. Но, с другой стороны, активация рецептора АПФ-2 способствует выработке веществ, обладающих противовоспалительным, сосудорасширяющим, антифибротическим действиями, необходимыми для лечения коронавирусной инфекции и устранения тяжелой дыхательной недостаточности [45]. В связи с вышеизложенным, не следует отменять назначенные до заболевания коронавирусной инфекцией статины. А учитывая низкую вероятность лекарственных взаимодействий, в том числе и с противовирусными препаратами, именно питавастатин потенциально показан в качестве препарата выбора в сложных клинических ситуациях при необходимости назначения многокомпонентных схем терапии у коморбидных пациентов с COVID-19.

В РФ питавастатин доступен под торговым наименованием «Ливазо» в таблетках для приема внутрь в дозировках 1, 2 и 4 мг. Для большинства пациентов адекватной стартовой дозировкой будет 2 или 4 мг. Питавастатин разрешен к применению при первичной ГХС (включая гетерозиготную), смешанной ГХС и гипертриглицеридемии у взрослых, подростков и даже у детей с 6 лет. Гиполипидемическая эффективность и хорошая переносимость питавастатина доказаны в большом числе зарубежных и российских исследований, включая российскую программу «ЛИДЕР» [26]. Кроме того, питавастатин доказал свою эффективность во вторичной профилактике ССО. Так, в крупномасштабном исследовании REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy With Pitavastatin in Coronary Artery Disease) у более чем 13 тысяч пациентов в Японии со стабильной ИБС оценивались две дозировки питавастатина – 4 мг против 1 мг. Медиана наблюдения за больными

составила 3,9 года. Было показано, что терапия питавастатином в суточной дозировке 4 мг приводила к снижению риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии на 19%, относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смерти от всех причин на 19% [46]. Эти качества делают препарат привлекательным для клинической практики и дают дополнительные возможности в терапии по снижению риска ССЗ и ССО. Питавастатин является хорошей альтернативой и новой возможностью лечения у больных с ГХС и комбинированной ДЛП, особенно при низком уровне ХС ЛВП и при повышенном риске лекарственных взаимодействий у коморбидных и пожилых пациентов в случае необходимости назначения многокомпонентного лечения при ССЗ, а также потенциально эффективным препаратом, улучшающим прогноз у больных с COVID-19.

## Заключение

Таким образом, основными преимуществами применения питавастатина являются: существенное снижение уровня ХС ЛНП, особенно при использовании в дозах 2–4 мг/сут; достоверное снижение риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний; оптимальный профиль безопасности, в т.ч. у пожилых и коморбидных пациентов, и нейтральный эффект в отношении риска развития новых случаев сахарного диабета, как в сравнении с отсутствием терапии, так и в сравнении с терапией другими статинами, что позволяет рекомендовать питавастатин для лечения больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, нуждающихся в длительной и даже пожизненной терапии. В дополнение к благоприятному воздействию питавастатина на липидный профиль пациентов, ряд позитивных дополнительных свойств препарата позволяет использовать его в самых разных клинических ситуациях, включая вирус иммунодефицита человека и COVID-19.

## Конфликт интересов

Подготовлена при поддержке компании «Русфик».



## Список литературы

1. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*. 2004;291(21):2616–22. doi: 10.1001/jama.291.21.2616.
2. Информационный бюллетень ВОЗ от 17.05.2017. WHO Newsletter on 17/May/2017.
3. Zdravoobranenie in Russia. Stat. sb. M.; 2019: 170. Russian (Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб./Росстат. М., 2019: 170). <https://gks.ru/>
4. Alekseeva IA, Ezbov MV. Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypolipidemic therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):26–32. Russian (Алексеева ИА, Езов МВ. Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполлипидемической терапии. Медицинский Совет. 2020;(14):26–32). doi:10.21518/2079-701X-2020-14-26-32.
5. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AYu, Zbernakova YuV, Il'in VA, Konradi AO, Libis RA, Minakov EV, Nedogoda SV, Oschepkova EV, Romanchuk SV, Rotar OP, Trubacheva IA, Deev AD, Shalnova SA, Chazova IE, Sbylyakto EV, Boytsov SA. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. Russian (Муромцева ГА, Концевая АВ, Константинов ВВ, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Конради АО, Либис РА, Минаков ЭВ, Недогода СВ, Ощепкова ЕВ, Романчук СВ, Ротарь ОП, Трубацева ИА, Деев АД, Шальнова СА, Чазова ИЕ, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11). doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Grabam IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglou 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 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). doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
8. Sorokin EV, Karpov YuA, Fomicheva OA. Pitavastatin – a new inhibitor of HMG-CoA reductase. Features and Benefits. *Atmosphere. Cardiology news*. 2017;1:32–40. Russian (Сорокин ЕВ, Карпов ЮА, Фомичева ОА. Питавастатин – новый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Особенности и преимущества. Атмосфера. Новости кардиологии. 2017;1:32–40). <https://cyberleninka.ru/article/n/pitavastatin-novyy-ingibitor-gmg-koa-reduktazy-osobennosti-i-preimuschestva>.
9. Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clinical Lipidology*. 2012;7(3):3–9. doi.org/10.2217/clp.12.21
10. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):139–51. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x.
11. Fukutomi T, Takeda Y, Suzuki S, Tatsuya I, Takashi J, Makoto I. High density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I are persistently elevated during long-term treatment with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Int J Cardiol*. 2010;141(3):320–2. doi:10.1016/j.ijcard.2008.11.130.
12. Saito Y. Pitavastatin: an overview. *Atheroscler Suppl*. 2011;12(3):271–6. doi: 10.1016/S1567-5688(11)70886-8.
13. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(11):1712–9. doi: 10.1161/hq1101.098486.
14. Suzuki H, Kobayashi H, Sato F, Yonemitsu Y, Nakashima Y, Sueishi K. Plaque-stabilizing effect of pitavastatin in Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbits. *J Atheroscler Thromb*. 2003;10(2):109–16. doi: 10.5551/jat.10.109.
15. Kibayashi E, Urakaze M, Kobashi C, Kishida M, Takata M, Sato A, Yamazaki K, Kobayashi M. Inhibitory effect of pitavastatin (NK-104) on the C-reactive-protein-induced interleukin-8 production in human aortic endothelial cells. *Clin Sci (Lond)*. 2005;108(6):515–21. doi: 10.1042/CS20040315.
16. Yamakawa T, Tanaka S, Kamei J, Kadonosono K, Okuda K. Pitavastatin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by inactivating extracellular signal-regulated kinases 1/2. *J Atheroscler Thromb*. 2003;10(1):37–42. doi: 10.5551/jat.10.37.
17. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(4):293–302. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.033.
18. Feng T, Huang X, Liang Q, et al. Effects of Pitavastatin on Lipid-rich Carotid Plaques Studied Using High-resolution Magnetic Resonance Imaging. *Clinical Therapeutics*. 2017;39(3):620–629. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.01.013.
19. Fujino H, Saito T, Tsunenari Y, Kojima J, Sakaeda T. Metabolic properties of the acid and lactone forms of HMG-CoA reductase inhibitors. *Xenobiotica*. 2004;34:961–71. DOI: 10.1080 / 00498250400015319.
20. Borgbi C, Cicero AF. Which statin is the ideal statin for polymedicated patients. *Clinical Lipidology*. 2012;7:sup1:11–16. doi:10.2217/clp.12.22.

21. Ramkumar S, Ragbunath A, Ragbunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32:631–639. doi: 10.6515/ACS20160611A.
22. Stender S, Budinski D, Hounslow N. Pitavastatin demonstrates long-term efficacy, safety and tolerability in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:29–39. doi: 10.1177/2047487312437326.
23. Ose L. Pitavastatin: a distinctive lipid-lowering drug. *Clin Lipidol.* 2010;5(3):309–323. doi:10.2217/clp.10.28.
24. Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(5):555–62. doi:10.1016/S1567-5688(11)70888-1.
25. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl.* 2011;12:285–8. doi: 10.1016/S1567-5688(11)70888-1.
26. Ezhov MV, Sergienko IV, Alekseeva IA. Pitavastatin (Livazo) in the treatment of dyslipidemia in routine clinical practice in Russia. Russian programme "LEADER". *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2020; 3(40):5–14. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Алексеева ИА. Питуастатин (Ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа «ЛИДЕР». Атеросклероз и дислипидемии. 2020;3(40):5–14. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0001
27. Gumprecht J, Gosbo M, Budinski D, Hounslow N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20–40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(11):1047–55. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01477.
28. Choi JY, Choi CU, Hwang SY, Choi BG, Jang WY, Kim DY, Kim W, Park EJ, Lee S, Na JO, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, Park CG, Seo HS, Chae SC, Kim YJ, Cho MC, Kim CJ, Kim HS, Jeong MH; KAMIR-NIH Investigators. Effect of Pitavastatin Compared with Atorvastatin and Rosuvastatin on New-Onset Diabetes Mellitus in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2018;122(6):922–928. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.06.017.
29. Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V, Malik A. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoevidenciol Drug Saf.* 2016;25(10):1131–1149. doi: 10.1002/pds.4020.
30. Rostami Z, Motesbaker Arani M, Salehi M, Safiabadi M, Einollahi B. Effect of Statins on Patients and Graft Survival in Kidney Transplant Recipients: a Survival Meta-analysis. *Iran J Kidney Dis.* 2017;11(5):329–338. PMID: 29038386.
31. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD005019. doi: 10.1002/14651858.
32. Huang X, Jia Y, Zhu X, Zhang Y, Jiang L, Wei X, Zhao D, Zhao X, Du Y. Effects of Statins on Lipid Profile of Kidney Transplant Recipients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2020;9094543. doi: 10.1155/2020/9094543.
33. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Grunbagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambühl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR; Assessment of LEScol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9374):2024–31. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13638-0.
34. Vallakati A, Reddy S, Dunlap M, Taylor D. Impact of Statin Use After Heart Transplantation: A Meta-Analysis. *Circ Heart Fail.* 2016;9(10):e003265. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003265.
35. Kishta SS, Kishta SA, El-Sbenawy R. Statin (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor)-based therapy for hepatitis C virus (HCV) infection-related diseases in the era of direct-acting antiviral agents. *F1000Research* 2017;5:223. doi:10.12688/f1000research.7970.3
36. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA; Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;58(1):e1–34. doi: 10.1093/cid/cit665.
37. Gebhardt A, Fichtenbaum CJ. Current pharmacotherapy for the treatment of dyslipidemia associated with HIV infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(14):1719–1729. doi: 10.1080/14656566.2019.1636033.
38. Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ, Kryzhanovskiy VA, Campbell SE, Thompson MA. Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV-1 infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12 week and 52 week results of a phase 4, multicentre, randomised, double-blind, superiority trial. *Lancet HIV.* 2017;4(7):e284–e294. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30075-9.
39. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---1-december-2020>.
40. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii: Profilaktika, diagnostika i lecheniye noviy koronavirusnoy infektsii (COVID-19), versiya 9 (26/10/2020). Moscow: Ministry of health of the Russian Federation; 2020. 236 p. Russian (Временные методические рекомендации Минздрава России. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 9 (26.10.2020). М.: Минздрав РФ, 2020. 236 с.).
41. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed on 17/12/2020.
42. Bifulco M, Gazzerо P. Statins in coronavirus outbreak: it's time for experimental and clinical studies. *Pharmacol. Res.* 2020;156:104803. doi: 10.1016/j.pbrs.2020.104803.

43. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, Zhao YC, Yuan Y, Lei F, Chen MM, Yang H, Bai L, Song X, Lin L, Xia M, Zhou F, Zhou J, She ZG, Zhu L, Ma X, Xu Q, Ye P, Chen G, Liu L, Mao W, Yan Y, Xiao B, Lu Z, Peng G, Liu M, Yang J, Yang L, Zhang C, Lu H, Xia X, Wang D, Liao X, Wei X, Zhang BH, Zhang X, Yang J, Zhao GN, Zhang P, Liu PP, Loomba R, Ji YX, Xia J, Wang Y, Cai J, Guo J, Li H. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020;32(2):176-187.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.015.
44. Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, Zou J, Bui QM, Ren J, Longhurst CA, Criqui MH, Messer K. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *Am J Cardiol.* 2020;136:149-155. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.09.012.
45. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sebrauwat TS, Bikdeli B, Abluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
46. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, Ogawa T, Ozaki Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Miyauchi K, Yamazaki T, Ito H, Otsuji Y, Kimura K, Takahashi J, Hirayama A, Yokoi H, Kitagawa K, Urabe T, Okada Y, Terayama Y, Toyoda K, Nagao T, Matsumoto M, Obashi Y, Kaneko T, Fujita R, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Inoue T, Matsuzaki M, Nagai R. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. *Circulation.* 2018;137(19):1997-2009. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615.
47. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, Vygodin VA, Sburaev AY, Tkacheva AN, Lishuta AS. Lipidlowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(2):147-53. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153>. Russian (Ахмеджанов НМ, Небиеридзе ДВ, Сафарян АС, Выгодин ВА, Шураев АЮ, Ткачева ОН, Лишута АС. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). *Рациональная Фармакотерапия в кардиологии.* 2016;12(2):147-53). doi:10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153.
48. Ezbov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. The prevalence of hypercholesterolemia and the use of statins in outpatient practice in the Russian Federation. ICEBERG study - diagnostics of patients with hypercholesterolemia in outpatient practice at an early stage in order to improve the cardiovascular prognosis. *Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2017;(4):5-18. Russian. (Ежов МВ, Близнюк СА, Алексеева ИА, Выгодин ВА. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ - диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017;4:5-18).
49. J-PREDICT Study Group: Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (JPREDICT) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00301392>.

# Определение концентрации липопротеида(a) в клинической практике: актуальность и нерешенные вопросы

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0004

© О. И. Афанасьева, М. В. Ежов, С. Н. Покровский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

*Для цитирования: Афанасьева Ольга Ильинична, Ежов Марат Владиславович, Покровский Сергей Николаевич.*

*Определение концентрации липопротеида(a) в клинической практике: актуальность и нерешенные вопросы. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;2(43):47–56. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0004*

## Абстракт

Повышенный уровень липопротеид(a) [Лп(a)] является наиболее распространенным генетическим нарушением липидного обмена, ассоциированным с ранними проявлениями атеросклероза и атеротромбоза, а также с развитием аортального стеноза в пожилом возрасте.

Измерение концентрации Лп(a) однократно каждому взрослому пациенту для оценки жизненного риска было рекомендовано в 2019 г. Европейским кардиологическим обществом совместно с Европейским обществом атеросклероза, что делает данный анализ крайне востребованным.

Статья освещает современные рекомендации по измерению концентрации Лп(a). Рассматриваются проблемы стандартизации методов количественного определения Лп(a) и гармонизации измерений, что позволит клиницистам корректно интерпретировать результаты для оценки сердечно-сосудистого риска и эффективности проводимой гиполипидемической терапии.

**Ключевые слова:** липопротеид(a), дислипидемия, методы измерения, лабораторная диагностика дислипидемий, холестерин ЛНП, сердечно-сосудистые заболевания.

## Analysis of the concentration of lipoprotein(a) in clinical practice: relevance and unsolved issues

O. I. Afanasyeva, M. V. Ezhov, S. N. Pokrovsky

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

## Summary

Elevated level of lipoprotein(a) [Lp(a)] is the most common genetic disorder of lipid metabolism associated with early manifestation of atherosclerosis and atherothrombosis, as well as with the development of aortic stenosis in an old age.

In 2019 European Society of Cardiology in cooperation with the European Society of Atherosclerosis recommended to evaluate the concentration of Lp(a) once for each adult patient, so this test has become rather popular.

The article highlights current recommendations for measuring the concentration of Lp(a). The standardization of methods for quantitative determination of Lp(a) and harmonization of measurements are considered, which will allow clinicians to interpret correctly the results to assess cardiovascular risk and the effectiveness of lipid-lowering therapy.

**Key words:** lipoprotein(a), dyslipidemia, measurement techniques, laboratory diagnostics of lipids disorders, low density lipoprotein cholesterol, cardiovascular disease.



## **Внедрение методов количественного определения концентрации липопротеида(а) – насущная необходимость современных кардиологических, неврологических и липидных клиник**

Липопротеид(а) (Лп(а)) был открыт в 1963 г. норвежским ученым К. Бергом как новый антиген в крови человека, принадлежащий к семейству апоВ-содержащих липопротеидов. Он представляет собой сложный надмолекулярный комплекс, состоящий из подобной липопротеидам низкой плотности (ЛНП) частицы и ковалентно связанного с ней гликозилированного апоВ(а) (апо(а)). Молекула апо(а) имеет высокую степень гомологии первичной структуры с молекулой плазминогена и обладает выраженным полиморфизмом.

Повышение концентрации Лп(а) связано с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как атеросклероз коронарных, сонных и артерий нижних конечностей, осложнения после операций реваскуляризации миокарда, а также атеросклеротического стеноза аортального клапана [1, 2].

Сегодня можно говорить о том, что повышенный уровень Лп(а) – гиперлипидемия(а) [гиперЛп(а)] – является наиболее распространенным генетически обусловленным липидным нарушением, встречающимся примерно у 20% популяции, что составляет около 1,4 млрд человек во всем мире [1]. ГиперЛп(а) также является одним из наиболее очевидных факторов остаточного риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных, достигших целевых уровней холестерина ЛНП (ХС ЛНП) на лекарственной терапии с использованием различных классов гиполипидемических препаратов [3–5].

ГиперЛп(а) ассоциирована с проявлениями атеротромботических осложнений, начиная с детского и подросткового возраста [6], инфарктов миокарда в молодом возрасте [7] и заканчивая развитием аортального стеноза в пожилом возрасте [8].

До настоящего времени нет апробированных лекарств, способных эффективно снижать уровень Лп(а). Препараты, блокирующие синтез апо(а) в настоящее время проходят клинические испытания [9]. Экстракорпоральное удаление Лп(а) методами как специфического Лп(а) афереза, так и ЛНП-афереза, позволило продемонстрировать, что снижение Лп(а) приводит к стабилизации и даже регрессии имеющихся атеросклеротических бляшек в коронарных и сонных артериях, а также значимому снижению нежелательных сердечно-сосудистых событий после начала афереза [10–13].

Принципиальной проблемой остается невозможность дифференцировать холестерин, входящий в частицу ЛНП, от холестерина, который входит в состав частицы Лп(а). ХС ЛНП является основным индикатором эффективности проводимой

гиполипидемической терапии. Во всех существующих рекомендациях указаны целевые уровни ХС ЛНП. Повышенная концентрация Лп(а) вносит существенную погрешность в оценку определения данного ключевого биохимического показателя липидного обмена. Исходя из этого, более 30 лет тому назад было предложено использовать скорректированную формулу Фридвальда для правильного расчета значений ХС ЛНП у пациентов с ГиперЛп(а) [14]. Актуальность этого становится все более очевидна при появлении новых поколений биологических гиполипидемических препаратов на основе терапевтических моноклональных антител (МкАт) и коротких интерферирующих РНК, позволяющих существенно снижать ЛНП, при этом они практически не влияют на Лп(а). При высоких концентрациях Лп(а) «истинное» значение ХС ЛНП может существенно отличаться от «рутинно» рассчитанного или измеренного показателя, что приводит к неправильной, как правило, завышенной оценке ХС ЛНП [15, 16]. Например, молодая больная с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), наблюдавшаяся в нашей клинике с тяжелым прогрессирующим течением ишемической болезни сердца (ИБС) и уровнем Лп(а) 200 мг/дл, после назначения препарата терапевтических МкАт ингибитора фермента пропротеин-конвертазы-субтилизин-кексин 9 типа (PCSK9) ХС ЛНП без учета ХС Лп(а) составил 2,2 ммоль/л, тогда как скорректированный уровень ХС ЛНП был не более 0,9 ммоль/л [17].

Кроме того, все более очевидным становится необходимость оценивать вклад концентрации Лп(а) при постановке диагноза СГХС [18], так же, как и при оценке риска [19].

### **Кому необходимо проводить измерение уровня Лп(а)? Позиция современных рекомендаций**

Несмотря на то что гипотеза об участии Лп(а) в возникновении и развитии атеросклероза, независимо от других факторов риска, была высказана более 40 лет тому назад, проведение скрининга на повышенный уровень Лп(а) у лиц со средним и высоким риском возникновения ССЗ впервые было рекомендовано консенсусом Европейского общества атеросклероза по Лп(а) лишь в 2010 г. [20]. С того времени категории пациентов, которым необходимо измерять Лп(а), обсуждаются экспертами и постоянно расширяются.

В последние годы появилось несколько национальных и международных руководств и рекомендаций, регламентирующих измерение концентрации Лп(а) у различных категорий пациентов. Согласно рекомендациям Российского национального общества по изучению атеросклероза, уровень Лп(а) «...следует определять для оценки риска развития ССЗ, а также при характеристике дислипидемий у больных высокого риска или имеющих наследственный анамнез раннего развития ССЗ» [21].

В 2016 г. измерение концентрации Лп(а) было рекомендовано Канадским сердечно-сосудистым обществом для оценки и возможного перерасчета риска у пациентов промежуточного риска или с отягощенным семейным анамнезом раннего развития ИБС, и верхней границей нормы признан уровень Лп(а) 30 мг/дл [22].

Возможно потому, что одни из первых доказательств несомненной пользы от снижения концентрации Лп(а) были получены нами с использованием методов терапевтического афереза [10], в 2017 г. Международным консенсусом было рекомендовано определять Лп(а) однократно у всех пациентов умеренного и высокого риска, с преждевременным развитием ССЗ, а также с семейным анамнезом ранних ССЗ или с рецидивами ССО на фоне исходно нормальных или целевых уровней ХС ЛНП на фоне терапии статинами [23]. В 2018 г. Американская коллегия кардиологов, совместно с Американской ассоциацией сердца, расширила спектр показаний для измерения Лп(а), рекомендуя проводить измерение у пациентов с семейным или персональным анамнезом преждевременных ССЗ, не объясняющихся основными факторами риска атеросклероза [24]. В свою очередь, Национальная липидная ассоциация США впервые не только включила Лп(а) в перечень измеряемых, но и расширила показания для определения уровня Лп(а), добавив: 1) пациентов с первичной гиперхолестеринемией с уровнем ХС ЛНП более 190 мг/дл (4,9 ммоль/л) или подозрением на СГХС; 2) для решения о назначении статинов лицам в возрасте 40–70 лет с пограничным 10-летним риском ССЗ; 3) при проведении каскадного скрининга членов семей с тяжелой СГХС; а также 4) для выявления лиц, имеющих риск прогрессирующего стеноза аортального клапана [25]. Совместные рекомендации Европейского кардиологического общества и Европейского общества атеросклероза, опубликованные в 2019 г., рекомендуют измерять уровень Лп(а) однократно у каждого взрослого пациента хотя бы один раз в жизни для оценки жизненного риска, при этом у пациентов с уровнем Лп(а) более 180 мг/дл (430 нмоль/л) риск развития ССЗ приравнивается к риску у пациентов с диагнозом СГХС [26]. Согласно консенсусу специалистов Великобритании «HEART UK consensus statement», концентрацию Лп(а) следует также измерять у взрослых с персональным или семейным анамнезом преждевременного развития атеросклеротического ССЗ, у родственников первой линии, имеющих Лп(а) более 200 нмоль/л (84 мг/дл), у пациентов с СГХС, у пациентов со стенозом аортального клапана и у лиц с пограничным (менее 15%) 10-летним риском ССО [27].

Таким образом, можно говорить о том, что измерение Лп(а) необходимо проводить лицам: 1) с семейным анамнезом возникновения ранних ССЗ; 2) проявлениями ишемических симптомов

в молодом возрасте, особенно у мужчин в возрасте до 50 лет; 3) прогрессирующим ССЗ, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию; 4) СГХС; 5) стенозом аортального клапана; 6) хроническими заболеваниями почек; 7) осложнениями или повторяющимися операциями по реваскуляризации миокарда [16].

## Методики измерения концентрации Лп(а)

За длительное время изучения Лп(а) методы его количественного определения претерпели существенные изменения. Ученые столкнулись с проблемами в интерпретации данных, полученных с помощью различных методов, а также с необходимостью соблюдения ряда требований, обеспечивающих возможность получения корректных результатов измерений. В начале исследований способы определения Лп(а) в плазме или сыворотке включали методы не только количественного, но и полуколичественного анализа и представляли широкий спектр иммунохимических методов. В результате активного изучения роли Лп(а) в развитии ИБС стало очевидно, что разброс в концентрациях Лп(а), измеренных с использованием различных коммерчески доступных наборов, очень велик [28, 29]. Это, в свою очередь, может быть одним из основных источников артефактов в результатах клинических исследований.

В настоящее время арсенал доступных методов для количественного определения Лп(а) существенно уменьшился и представлен преимущественно методами турбидиметрии, нефелометрии для автоматических анализаторов, а также иммуноферментным анализом (ИФА).

Количественное определение холестерина, входящего в состав Лп(а) (ХС-Лп(а)), методом, основанным на автоматическом определении холестерина в профиле флотации при проведении ультрацентрифугирования в градиенте плотности (Vertical auto profile или VAP-тест), использующимся для автоматизированного определения фракций и подфракций различных классов липопротеидов, к сожалению, не обладает необходимой точностью и плохо коррелирует с молекулярной массой Лп(а) [30], предположительно за счет перекрытия диапазонов флотации Лп(а) и ЛВП.

Из-за того, что указанный метод VAP, помимо определения ХС-Лп(а), позволяет одновременно оценить весь спектр фракций и, что особенно ценно, подфракций липопротеидов, с использованием VAP-теста в ряде стран проводится достаточно большое количество измерений [31]. Несогласованность и возможная неточность получаемых результатов измерения концентрации Лп(а) с использованием данного метода диктуют необходимость проведения повторного анализа для оценки концентрации Лп(а) во избежание неправильной классификации пациентов в группы умеренного и высокого риска развития ССО.

Уровень ХС-Лп(а), измеренный в лектин-связанной фракции Лп(а), также не коррелировал с увеличением риска ССО в Фремингемском исследовании, в отличие от методов измерения, основанных на определении белкового компонента Лп(а) [32].

Недавно был описан метод количественного иммунофиксационного электрофореза для определения Лп(а) [33]. Однако до настоящего времени он не нашел применения в клинической практике.

### Методические проблемы измерения концентрации Лп(а)

Высокая степень гетерогенности молекулы белка апо(а) по размеру, основанная на различном количестве повторов одного из структурных доменов апо(а) – крингла KIV<sub>2</sub> (рис. 1, А и Б): ковалентная, посредством дисульфидной связи, ассоциация двух белков – апо(а) и апоВ100 ЛНП-подобной частицы с образованием единого надмолекулярного комплекса (рис. 1, А); наличие в плазме пула свободного апо(а) (рис. 1, В); возможность образования комплексов с хиломикронами, а также высокая степень гомологии первичной аминокислотной последовательности апо(а) и плазминогена (рис. 1, Г) – представляют собой серьезные проблемы при разработке иммунохимических тест-систем для измерения Лп(а). По мнению ряда экспертов, интерпретация

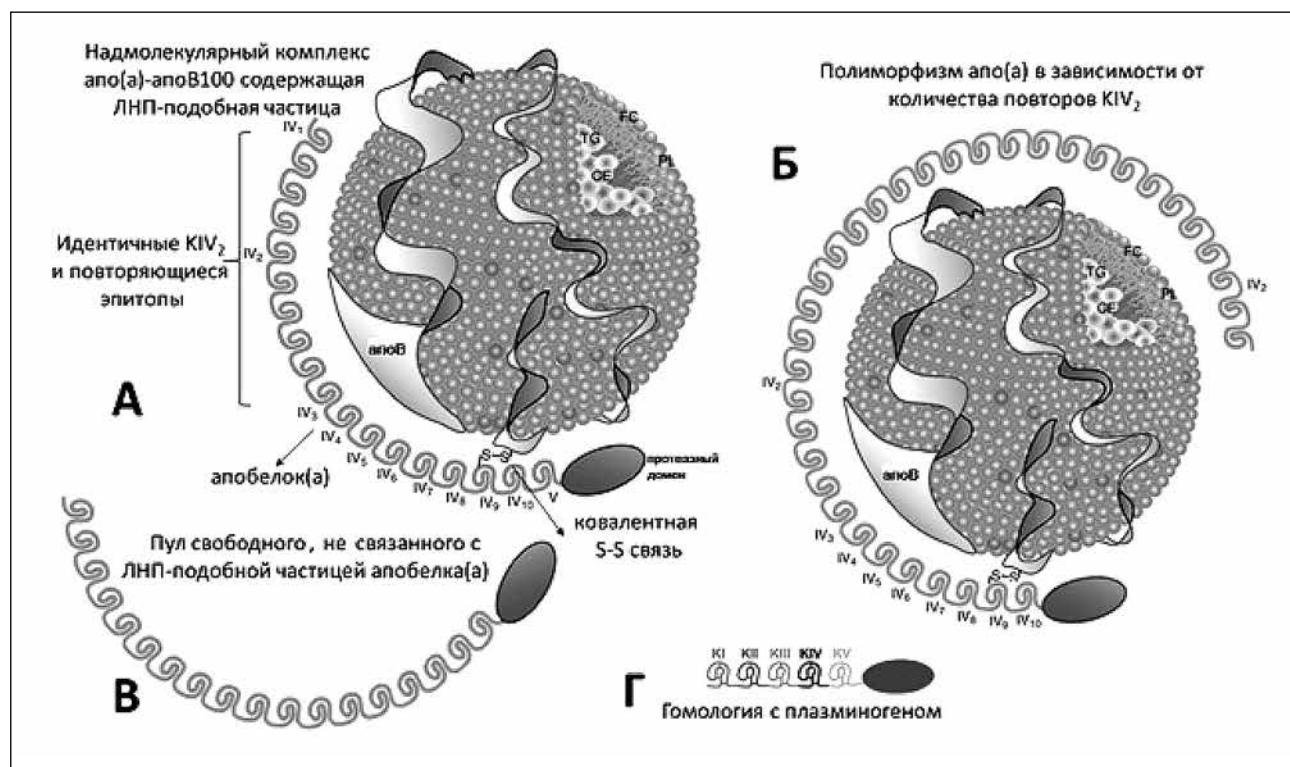
результатов многих клинических исследований, касающихся роли Лп(а) как фактора риска развития ИБС, могла быть искажена из-за погрешностей измерения и отсутствия стандартизации препаратов Лп(а), использованных в качестве калибраторов [34, 35]. По-видимому, именно неудачно выбранные методы определения концентрации Лп(а), а также длительное хранение образцов в ненадлежащих условиях [34] привели к отрицательным результатам первых проспективных исследований взаимосвязи Лп(а) с ИБС. Это привело к снижению интереса к данной проблематике и существенно затормозило развитие всего направления по изучению Лп(а).

Сравнение результатов измерения Лп(а), проведенного в двух крупных исследованиях – Фремингемском и Исследовании здоровья врачей, показало, что используемый метод определения концентрации Лп(а) может существенно влиять на результаты клинических исследований [35].

В основе проблем, связанных с высокой вариабельностью получаемых данных, лежат различия: 1) в свойствах используемых антител; 2) точности и чувствительности методов; 3) условиях и времени хранения как компонентов набора, так и исследуемых образцов; 4) протоколах подготовки проб, не учитывающих высокую лабильность сложно организованной частицы Лп(а).

Одной из основных причин сложности иммунохимического определения Лп(а) является наличие

**Рисунок 1.** Структурные особенности строения частицы Лп(а), осложняющие разработку и стандартизацию его количественного определения



Примечания: А – наличие повторяющихся идентичных эпитопов крингла KIV<sub>2</sub>, Б – различное количество таких кринглов KIV<sub>2</sub> в молекуле апо(а), В – наличие в плазме свободного, не входящего в состав Лп(а), белка апо(а), Г – высокая степень гомологии первичных структур белков апо(а) и плазминогена.

у разных людей разного количества идентичных эпитопов, пропорциональных количеству кринглов KIV2, которые могут повторяться в молекулах апо(а) от 3 до 40 раз и более.

МкАт против антигенной детерминанты, расположенной на крингле KIV2, особенно используемые в качестве проявляющих, могут давать различный сигнал при измерении Лп(а) с изоформами с большим и малым количеством повторов KIV2. Поэтому если исследуемый образец и стандарт набора для определения содержат разные изоформы апо(а), полученные результаты могут быть не вполне корректными. Таким образом, методы, «чувствительные к размеру апо(а) изоформ», как правило, занижают концентрацию Лп(а) в образцах с низкомолекулярными изоформами апо(а) и, наоборот, – завышают в образцах с высокомолекулярными изоформами апо(а). Исследование влияния размера изоформ на точность определения Лп(а) показало, что наиболее чувствительными к размеру апо(а) изоформ являются МкАт, специфичные к антигенным детерминантам, расположенным на KIV2. Использование в ИФА МкАт, специфичных к эпитопам KIV девятого типа (KIV9), позволяет идентифицировать одну молекулу апо(а) и до настоящего времени считается золотым стандартом среди всех доступных методов ИФА для определения Лп(а) [1, 36].

### **Стандартизация методов количественного определения концентрации Лп(а)**

Нужно отметить, что одной из причин того, что Американская липидная ассоциация не включала Лп(а) в скрининг в качестве одного из показателей стандартной липидной панели, являлись проблемы в стандартизации методов его определения [37].

В 1995 г. для стандартизации методов определения Лп(а) была создана рабочая группа Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины, в которую вошли сотрудники Вашингтонского университета под руководством профессора S. Marcovina. Проект стандартизации методов количественного определения Лп(а) состоял из трех этапов и включал: 1) оценку аналитических характеристик существующих методов определения концентрации Лп(а); 2) создание стабильного универсального калибратора (референсного материала) и 3) оценку систематической ошибки после калибровки тест-систем с использованием референсного стандарта Лп(а) [37].

Использование единого референсного стандарта позволяет уменьшить вариабельность, связанную с использованием различных калибраторов у разных производителей тест-систем, но не дает возможности получать абсолютно точные значения. Дополнительными факторами несогласованности результатов являются различия: в реакционной способности и аффинности используемых антител, точности и надежности самих анализов, а также различия в дизайне тест-систем [35, 37].

Тем не менее разработанный рабочей группой Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины совместно с научно-исследовательскими учреждениями и несколькими диагностическими компаниями референсный материал IFCC SRM 2B был принят комитетом экспертов ВОЗ по биологической стандартизации в качестве «первого международного референтного реагента WHO/IFCC для липопротеида(а) для иммуноанализа».

### **Гармонизация результатов определения концентрации Лп(а) на современном этапе**

К сожалению, в настоящее время становится очевидным, что ни один эталонный материал, будь то первичный (очищенный препарат Лп(а)) или вторичный (пулированная сыворотка), не сможет позволить стандартизировать методы измерения Лп(а). В настоящее время речь может идти только о гармонизации результатов количественного определения концентрации Лп(а) [37], которая, в отличие от стандартизации, предполагает уменьшение разброса до приемлемого уровня результатов измерений, полученных с использованием различных аналитических систем. Согласно описанным выше проблемам, можно выделить несколько направлений процесса гармонизации.

#### **Чувствительность метода измерения к изоформам апо(а)**

Присутствие у подавляющего большинства людей двух изоформ апо(а), различающихся по размеру, с большим и меньшим количеством повторов, делает вопрос о чувствительности метода к изоформам в большей степени академическим, ввиду существующей вариабельности концентрации Лп(а), не зависящей от изоформы [38] и значимых расово-этнических различиях в уровне Лп(а) [39]. Кроме того, недавно была описана мутация SNP, обуславливающая низкий уровень Лп(а) при наличии низкомолекулярной изоформы апо(а) [40].

К тому же в настоящее время нет широкодоступных коммерческих тест-систем, в которых используются антитела с доказанной специфичностью к уникальной и только один раз встречающейся антигенной детерминанте в молекуле апо(а). Наличие высокой гомологии даже между неповторяющимися типами крингла KIV, такими как KIV1 или KIV3–10 [41], значительно усложняет получение таких антител.

Учитывая обратную взаимосвязь между концентрацией Лп(а) и размером изоформы апо(а), несмотря на то, что относительная ошибка может составить до 35% у носителей высокомолекулярных изоформ, ввиду низкого абсолютного значения концентрации, это приводит к абсолютному смещению концентрации Лп(а) на несколько мг/дл. Относительное смещение для большинства



носителей низкомолекулярных изоформ составляет около 10%, что также соответствует лишь незначительному смещению измеренных значений абсолютной концентрации Лп(а) [42].

Несколько опубликованных крупных метаанализов связи уровня Лп(а) с развитием ИБС и ее осложнений не показали достоверных отличий по относительному риску, полученных в исследованиях с использованием методов, чувствительных и нечувствительных к размерам изоформ апо(а) [43].

Таким образом, в терминах первичной оценки уровня Лп(а) у пациента – анализ может быть выполнен с использованием метода как чувствительного, так и нечувствительного к изоформам апо(а). И только в случае получения результатов, находящихся в пограничной зоне, близкой к уровню оценки риска, связанного с концентрацией Лп(а), можно рекомендовать повторное измерение с использованием метода, нечувствительного к изоформам.

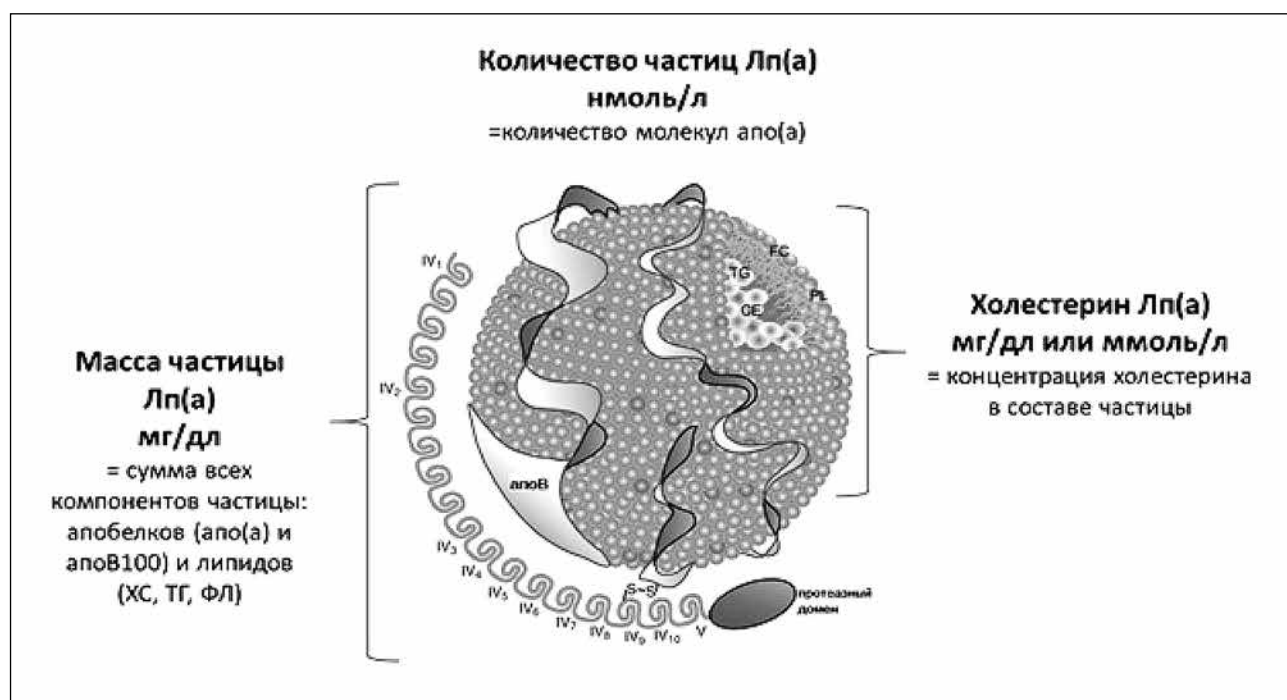
#### Наличие двух единиц измерений в выражении значений концентрации Лп(а)

Другой проблемой, требующей дальнейшего обсуждения и решения, является представление результатов в различных единицах измерений – в виде общей массы частицы Лп(а) в мг/дл, в количестве частиц Лп(а) (строго говоря, в количестве апо(а)) в нмоль/л, или концентрации ХС-Лп(а) (рис. 2). Наличие различных единиц измерения

вносит серьезную путаницу при оценке результатов анализов концентрации Лп(а), полученных в различных лабораториях, и в настоящее время является, на наш взгляд, значительно большей проблемой. Исторически наиболее распространенным выражением концентрации Лп(а) является «мг/дл», что отражает общую массу частиц Лп(а). Ограничением такого подхода может быть то, что переменные количества каждого из компонентов частицы Лп(а) (липидные, углеводные и белковые) могут значимо отличаться у различных пациентов и тем самым – исказить истинное значение концентрации Лп(а). Учитывая высокий полиморфизм, различную степень гликозилирования молекулы апобелка(а), возможную гетерогенность липид-содержащей части Лп(а), можно утверждать, что трудно использовать точный коэффициент или формулу пересчета концентрации Лп(а), выраженной в мг/дл, в концентрацию, выраженную в нмоль/л [44]. Коэффициент пересчета будет существенно различаться в зависимости от молекулярной массы апобелка(а), а также от используемого метода. Усредненный коэффициент пересчета мг/дл в нмоль/л оценивается как 2,4. Однако его использование позволяет получить только приблизительные данные и вносит дополнительный вклад в суммарную вариабельность получаемых результатов [37, 44].

Учитывая широкую вариабельность концентраций Лп(а) у человека (от 0,1 до 400 мг/дл и более), использование двух различных способов

**Рисунок 2.** Используемые размерности при представлении результатов определения концентрации Лп(а)



Примечания: апо(а) – апобелок(а), апоВ100 – апобелок В100, ТГ – триглицериды, ФЛ – фосфолипиды, ХС – холестерин.

представления результатов приводит к возникновению серьезных ошибок и искажений, например, когда пациент выполняет анализы в процессе обследования или лечения в разных лабораториях, использующих различные методы, или при сборе данных из разных клиник в процессе проведения многоцентровых исследований. Согласно рекомендации рабочей группы по Лп(а), предпочтительно представлять данные в нмоль/л белка апо(а) [1].

С биохимической точки зрения определение Лп(а) по количеству циркулирующих частиц является наиболее правильным, однако большинство накопленных в настоящее время клинических и экспериментальных данных о связи Лп(а) с ССЗ выражено, как правило, в единицах массы, т.е. мг/дл [22, 45]. Рекомендации по измерению Лп(а), так же как и его целевые уровни, активно обсуждаемые вплоть до настоящего времени, а также большинство коммерчески доступных наборов для определения Лп(а) до сих пор представляют результаты в мг/дл [46].

Недавно опубликованная работа по сравнению результатов анализов 144 образцов сыворотки крови человека, полученных с использованием 6 широко применяемых в настоящее время коммерчески доступных методов определения Лп(а) наглядно демонстрирует, что проблема вариабельности получаемых значений уменьшилась, но по-прежнему окончательно не решена. Несмотря на использование пяти отдельных калибраторов, выдержанных условий и непродолжительного времени хранения образцов, вариабельность между методами при определении одних и тех же образцов достигала 80 мг/дл в области высоких (150 мг/дл) концентраций Лп(а), при этом данные различия, как правило, не объяснялись размерами апо(а). Обращает на себя внимание, что два метода, калибраторы которых были стандартизованы относительно вторичного референсного материала SRM-2В и выражали Лп(а) в количестве частиц в нмоль/л, также демонстрировали широкую вариабельность полученных значений [46].

Настало время введения измерения Лп(а) в широкую практику клинико-диагностических лабораторий, несмотря на все существующие методические проблемы, ранее сдерживавшие этот процесс [25]. Необходимость однократного измерения Лп(а) у взрослых людей, предложенная в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза [26], делает этот анализ востребованным в современных клинических лабораториях и необходимым для оценки жизненного риска для большого количества пациентов.

## Заключение

Определение концентрации Лп(а) является на-сущной необходимостью современных кардиологических, неврологических и липидных клиник как в нашей стране, так и за рубежом. Гармонизация измерения концентрации Лп(а) при использовании различных методов находится в процессе решения. Несмотря на то что это длительный и трудоемкий процесс, требующий консолидации усилий специалистов различных областей, он не должен мешать внедрению измерения концентрации Лп(а) в рутинную клиническую практику. Однократное определение концентрации Лп(а) каждому взрослому человеку должно стать неотъемлемой частью современной клинической диагностики при определении показателей липидного спектра.

Для правильной и корректной интерпретации данных при определении концентрации Лп(а) необходимо, чтобы клиницисты были осведомлены о существующих метрологических проблемах. Повторные измерения концентрации Лп(а) для оценки эффективности гиполипидемической лекарственной или экстракорпоральной терапии должны проводиться с использованием одинаковых методов или в одних и тех же клинико-диагностических лабораториях. Грамотное отношение к результатам измерения концентрации Лп(а) поможет избежать ошибок прошлых лет, существенно замедливших оценку этого значимого фактора риска, а также ускорит процесс поиска новых средств для снижения уровня Лп(а).

## Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

## Список литературы

1. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, Moriarty PM, Rader DJ, Remaley AT, Reyes-Soffer G, Santos RD, Thanassoulis G, Witztum JL, Danbi S, Olive M, Liu L. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2):177–92. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.014.
2. Afanasieva OI, Pokrovsky SN. Hyperlipoproteinemia(a) as a dangerous genetically determined violation of lipid metabolism and risk factor of atherothrombosis and cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(5):101–8. Russian (Афанасьева ОИ, Покровский СН. Гиперлипонпротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(5):101–108). doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-101-8.
3. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, Schwartz GG, Olsson AG, Colhoun HM, Kronenberg F, Drechsler C, Wanner C, Mora S, Lesogor A, Tsimikas S. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet.* 2018;392(10155):1311–20. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31652-0.
4. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Češka R, Ezbov MV, Jukema JW, Jensen HK, Tokguzo lu SL, Mach F, Huber K, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019;139(12):1483–92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
5. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, Frasz Z, Goodman SG, Halvorsen S, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Moriarty PM, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Sinnaeve P, Tsimikas S, Vogel R, White HD, Zabger D, Zeiber AM, Steg PG, Schwartz GG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):133–44. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.057.
6. Sultan SM, Schupf N, Dowling MM, Deveber GA, Kirton A, Elkind MS. Review of lipid and lipoprotein(a) abnormalities in childhood arterial ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2014;9(1):79–87. doi: 10.1111/ij.s.12136.
7. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008;117(2):176–84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715698.
8. Capoulade R, Yeang C, Chan KL, Pibarot P, Tsimikas S. Association of Mild to Moderate Aortic Valve Stenosis Progression With Higher Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipid Levels: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3(12):1212–17. doi: 10.1001/jamacardio.2018.3798
9. Kosmas CE, Sourlas A, Mallarkey G, Silverio D, Ynoa DY, Montan PD, Guzman E, Garcia MJ. Therapeutic management of hyperlipoproteinemia(a). *Drugs Context.* 2019;8:212609. doi: 10.7573/dic.212609.
10. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Ezbov MV. Lipoprotein(a) apheresis. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27(4):351–8. doi: 10.1097/MOL.0000000000000319.
11. Schettler VJJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Hobenstein B, Roeseler E, Heigl F, Grützmacher P, Blume H, Klingel R, Vogt A; Scientific Board of GLAR for the German Apheresis Working Group. Lipoprotein apheresis is an optimal therapeutic option to reduce increased Lp(a) levels. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2019;14 (Suppl 1): 33–8. doi: 10.1007/s11789-019-00094-4.
12. Safarova MS, Ezbov MV, Afanasieva OI, Matchin YG, Atanesyan RV, Adamova IY, Utkina EA, Konovalov GA, Pokrovsky SN. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler Suppl.* 2013;14(1):93–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.015.
13. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Ezbov MV. Therapeutic Apheresis for Management of Lp(a) Hyperlipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(11):68. doi: 10.1007/s11883-020-00886-0.
14. Dahlen GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations In: Scanu AM, editor. *Lipoprotein(a).* New York: Academic Press; 1990:151–73.
15. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. 'LDL-C'=LDL-C+Lp(a)-C: implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(3):169–78. doi: 10.1097/MOL.0000000000000171.
16. Tsimikas S, Stroes ESG. The dedicated "Lp(a) clinic": A concept whose time has arrived? *Atherosclerosis.* 2020;300:1–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.003.
17. Chubykina UV, Afanasieva OI, Kbachatryan NT, Kukava NG, Vasiliev VP, Ezbov MV. Severe hyperlipoproteinemia(a) as a factor of rapidly progressive coronary artery disease in a young woman with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(5):72–3. Russian (Чубыкина УВ, Афанасьева ОИ, Хачатрян НТ, Кукава НГ, Васильев ВП, Езов МВ. Выраженная гиперлипонпротеидемия(а) как фактор быстропрогрессирующей ишемической болезни сердца у молодой женщины в гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(5):72–3). doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-72-73.

18. Sun D, Cao YX, Li S, Guo YL, Wu NQ, Gao Y, Dong QT, Liu G, Dong Q, Li JJ. A modified algorithm with lipoprotein(a) added for diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Clinical Cardiology*. 2019;42(10):988–94. doi: 10.1002/clc.23251.
19. Chheng D, Pang J, Ellis KL, Hillis GS, Watts GF, Schultz CJ. Elevated lipoprotein(a) and low-density lipoprotein cholesterol as predictors of the severity and complexity of angiographic lesions in patients with premature coronary artery disease. *J Clin Lipidol*. 2018;12(4):1019–26. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.090.
20. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borűn J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgűzoglu L, Tybűerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844–53. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386.
21. Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazban SS, Balakbonova TV, Barbarash OL, Boitsov SA, Bubnova MG, Voevoda MI, Galyavich AS, Gornyakova NB, Gurevich VS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Ereġin SYA, Zubareva MU, Karpov RS, Karpov YuA, Koziolova NA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Kosmacheva ED, Martynov AI, Nebieridze DV, Pokrovsky CH, Ragino YUI, Skibiűsky VV, Smolenskaya OG, Chazova IE, Shalnova SA, Shaposhnik II, Kukbarchuk 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. Russian (Ежов МВ, Сергуенко ИВ, Аронов ДМ, Арабидзе ГГ, Ахмеджанов НМ, Бажан СС, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Бубнова МГ, Воевода МИ, Галевич АС, Горнякова НБ, Гуревич ВС, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Ереġин СЯ, Зубарева МЮ, Карпов РС, Карпов ЮА, Козиолова НА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Космачева ЕД, Мартынов АИ, Небиеридзе ДВ, Покровский СН, Рагино ЮИ, Скибиűкий 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).
22. Anderson TJ, Grűgoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, Francis GA, Genest J Jr, Grover S, Gupta M, Hegele RA, Lau DC, Leiter LA, Lonn E, Mancini GB, McPherson R, Ngui D, Poirier P, Sievenpiper JL, Stone JA, Thanassoulis G, Ward R. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263–82. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.510.
23. Stefanutti C, Julius U, Watts GF, Harada-Shiba M, Cossu M, Schettler VJ, De Silvestro G, Soran H, Van Lennepe JR, Pisciotta L, Klur HU, Widbalm K, Moriarty PM; MIGHTY MEDIC Multinational Society. Toward an international consensus-Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):858–71.e3. doi: 10.1016/j.jacl.2017.04.114.
24. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ ACC/ AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ APbA/ ASPC/ NLA/ PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3234–3237]. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168–209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
25. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, Orringer CE. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2019;13(3):374–92. doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.010.
26. Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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, Tokgűzoglu 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):111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
27. Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, Datta D, Capps N, Shoulders C, Qureshi N, Rees A, Main L, Cramb R, Viljoen A, Payne J, Soran H; HEART UK Medical, Scientific and Research Committee. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action [published correction appears in *Atherosclerosis*. 2020;296:48]. *Atherosclerosis*. 2019;291:62–70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011.
28. Berg K. Confounding results of Lp(a) lipoprotein measurements with some test kits. *Clin Genet*. 1994;46(1 Spec No):57–62. doi: 10.1111/j.1339-0004.1994.tb04203.x.
29. Wieringa G. Lipoprotein(a): what's in a measure? *Ann Clin Biochem*. 2000;37(Pt 5):571–80. doi: 10.1258/0004563001899799.
30. Yeang C, Clopton PC, Tsimikas S. Lipoprotein(a)-cholesterol levels estimated by vertical auto profile correlate poorly with Lp(a) mass in hyperlipidemic subjects: Implications for clinical practice interpretation of Lp(a)-mediated risk. *J Clin Lipidol*. 2016;10(6):1389–96. doi: 10.1016/j.jacl.2016.09.012.
31. Quispe R, Hendrani AD, Baradaran-Noveiry B, Martin SS, Brown E, Kulkarni KR, Banach M, Toth PP, Brinton EA, Jones SR, Joshi PH. Characterization of lipoprotein profiles in patients with hypertriglyceridemic Fredrickson-Levy and Lees dyslipidemia phenotypes: The Very Large Database of Lipids Studies 6 and 7. *Arch Med Sci*. 2019;15(5):1195–202. doi: 10.5114/aoms.2019.87207.



32. Lamon-Fava S, Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Deluca C, White CC, Cupples LA, McNamara JR, Seman LJ, Bongard V, Schaefer EJ. Lipoprotein(a) levels, apo(a) isoform size, and coronary heart disease risk in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res.* 2011;52(6):1181-7. doi: 10.1194/jlr.M012526.
33. Guadagno PA, Summers Bellin EG, Harris WS, Dayspring TD, Hoefner DM, Thiselton DL, Stanovick B, Warnick GR, McConnell JP. Validation of a lipoprotein(a) particle concentration assay by quantitative lipoprotein immunofixation electrophoresis. *Clin Chim Acta.* 2015;439:219-24. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.013.
34. Kronenberg F, Trenkwalder E, Dieplinger H, Utermann G. Lipoprotein(a) in stored plasma samples and the ravages of time. Why epidemiological studies might fail. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(12):1568-72. doi: 10.1161/01.atv.16.12.1568.
35. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem.* 2003;49(11):1785-96. doi: 10.1373/clinchem.2003.023689.
36. Kronenberg F, Tsimikas S. The challenges of measuring Lp(a): A fight against Hydra? *Atherosclerosis.* 2019;289:181-3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.019.
37. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein(a) measurements for clinical application. *J Lipid Res.* 2016;57(4):526-37. doi: 10.1194/jlr.R061648.
38. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein(a). *J Lipid Res.* 2016;57(8):1339-59. doi: 10.1194/jlr.R067314.
39. Lee SR, Prasad A, Choi YS, Xing C, Clopton P, Witztum JL, Tsimikas S. LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events. *Circulation.* 2017;135(3):251-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024611.
40. Coassin S, Erhart G, Weissensteiner H, Eca Guimarães de Araújo M, Lamina C, Schönherr S, Forer L, Haun M, Losso JL, Köttgen A, Schmidt K, Utermann G, Peters A, Gieger C, Strauch K, Finkenstedt A, Bale R, Zoller H, Paulweber B, Eckardt KU, Hüttenbofer A, Huber LA, Kronenberg F. A novel but frequent variant in LPA KIV-2 is associated with a pronounced Lp(a) and cardiovascular risk reduction. *Eur Heart J.* 2017;38(23):1823-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehx174.
41. Coassin S, Schönherr S, Weissensteiner H, Erhart G, Forer L, Losso JL, Lamina C, Haun M, Utermann G, Paulweber B, Specht G, Kronenberg F. A comprehensive map of single-base polymorphisms in the hypervariable LPA kringle IV type 2 copy number variation region. *J Lipid Res.* 2019;60(1):186-99. doi: 10.1194/jlr.M090381.
42. Kronenberg F. Prediction of cardiovascular risk by Lp(a) concentrations or genetic variants within the LPA gene region. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2019;14(Suppl 1):5-12. doi: 10.1007/s11789-019-00093-5.
43. Emerging Risk Factors Collaboration; Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009;302(4):412-23. doi: 10.1001/jama.2009.1063.
44. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol.* 2018;12(5):1313-23. doi: 10.1016/j.jacl.2018.07.003.
45. Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of Elevated Lp(a) Mass Levels and Patient Thresholds in 532 359 Patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(11):2239-45. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308011.
46. Schbarnagl H, Stojakovic T, Dieplinger B, Dieplinger H, Erhart G, Kostner GM, Herrmann M, März W, Grammer TB. Comparison of lipoprotein(a) serum concentrations measured by six commercially available immunoassays. *Atherosclerosis.* 2019;289:206-13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.015.

# Оценка факторов риска развития атеросклероза у лиц с абдоминальным ожирением на основе использования калькулятора Aterostop

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0005

© П. П. Малышев, М. Ю. Зубарева, А. А. Аншелес, И. В. Сергиенко

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

*Для цитирования: Малышев Павел Прокопьевич, Зубарева Марина Юрьевна, Аншелес Алексей Аркадьевич, Сергиенко Игорь Владимирович. Оценка факторов риска развития атеросклероза у лиц с абдоминальным ожирением на основе использования калькулятора Aterostop. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;2(43):57–65.*

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0005

## Абстракт

**Цель.** Оценка распространенности факторов риска, ассоциированных с абдоминальным ожирением, на основе использования калькулятора Aterostop для определения сердечно-сосудистого риска.

**Материалы и методы.** Изучение факторов сердечно-сосудистого риска было проведено в одномоментном исследовании 456 практически здоровых лиц и пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) атеросклеротического генеза с использованием приложения (калькулятора) Aterostop в сентябре 2020 г.

**Результаты.** Абдоминальное ожирение было диагностировано не менее чем у  $\frac{2}{3}$  обследуемых, причем доля лиц женского пола была значимо больше. С повышением возраста окружность талии (ОТ) непрерывно увеличивалась только у женщин. У лиц с абдоминальным ожирением (АО) наиболее часто встречались артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), курение и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Доля лиц с абдоминальным ожирением заметно возростала по мере увеличения сердечно-сосудистого риска как среди мужчин, так и женщин.

**Заключение.** Полученные с помощью калькулятора Aterostop результаты свидетельствуют о высокой распространенности АО среди населения, особенно у женщин. Увеличение ОТ было ассоциировано с наличием артериальной гипертензии, СД 2 типа, ИБС, гиперлипидемии и курения.

**Ключевые слова:** абдоминальное ожирение, окружность талии, сердечно-сосудистый риск, факторы риска.

## Assessment of risk factors for atherosclerosis in individuals with abdominal obesity, based on the use of the Aterostop calculator

P. P. Malyshev, M. Yu. Zubareva, A. A. Ansheles, I. V. Sergienko

~~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 abdominal 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 assessed the cardiometabolic risk associated with abdominal obesity using the Aterostop calculator.

**Results.** Abdominal obesity diagnosed at least in  $\frac{2}{3}$  subjects, and the proportion of women was significantly higher. With increasing age, OT continuously increased only in women. In patients with AO, arterial hypertension, type 2 diabetes, smoking, and CHD were most common. The proportion of individuals with abdominal obesity increased markedly as cardiovascular risk increased among both men and women.

**Conclusion.** The results obtained using the Aterostop calculator indicate a high prevalence of abdominal obesity in the population, especially in women. Increased waist circumference was associated with the presence of arterial hypertension, type 2 diabetes, CHD, hyperlipidemia, and smoking.

**Keywords:** abdominal obesity, waist circumference, cardiovascular risk, risk factors.

## Введение

По результатам эпидемиологических исследований последних десятилетий, ожирение является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире [1]. В 2016 г., по данным ВОЗ, более 1,9 млрд взрослых (39%) в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес, из них более 650 млн страдали ожирением [2]. По прогнозу, если современная тенденция роста заболеваемости в мире сохранится, один из 5 взрослых будет болен ожирением к 2025 г. При этом у одной трети из них индекс массы тела (ИМТ) будет выше  $35 \text{ кг/м}^2$  с высоким риском других хронических неинфекционных заболеваний, требующих медицинского вмешательства [3]. Достоверная связь между ожирением и развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) была установлена в 1980-х гг. в Фрамингемском исследовании (Framingham Heart Study). Результаты наблюдения в течение 26 лет за 5209 мужчинами и женщинами без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при включении в исследование показали, что ожирение является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [4]. Дальнейшие исследования также установили, что избыточная масса тела и ожирение, определяемые с помощью ИМТ, связаны с повышенным риском заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. Помимо общего количества жира в организме, важно его распределение; так как жировые отложения, содержащиеся в брюшной полости (абдоминальный жир), способствуют более высокому риску ССЗ, чем подкожный жир. Поэтому одного показателя ИМТ недостаточно для правильной оценки или управления кардиометаболическим риском, связанным с абдоминальным ожирением (АО) у взрослых. Измерение окружности талии (ОТ) – простой метод оценки абдоминального ожирения, который легко стандартизировать и применять в практической деятельности [6]. ОТ как биомаркер АО устойчиво ассоциируется со смертностью от всех причин [7, 8] и ССЗ [9, 10]. Несмотря на свою значимость, измерение ОТ не получило широкого распространения в клинической практике. ОТ позволяет не только дополнительно уточнить неблагоприятный

риск для здоровья, характеризуемый ИМТ, но и предоставляет уникальные возможности для отслеживания лечения и эффективности вмешательств, направленных на борьбу с ожирением и связанными с ним метаболическими заболеваниями.

Определение избыточной массы тела, общего и АО обычно не входит в алгоритмы оценки сердечно-сосудистого риска (ССР), 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 (от  $\geq 40$  лет), статус курения, уровень ОХС плазмы и уровень систолического АД [11]. В 2020 г. сотрудниками ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ был разработан программный продукт (приложение) Aterostop для комплексной оценки ССР, включающий оценку ИМТ и ОТ [12]. Важно то, что пользоваться этим приложением, учитывающим новые рекомендации Национального общества по изучению атеросклероза [13], могут не только медицинские работники, но и обычные граждане.

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.

## Материалы и 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-ЛНП и рекомендации для его достижения (при необходимости). По результатам расчета параметров пользователю выводился 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%).

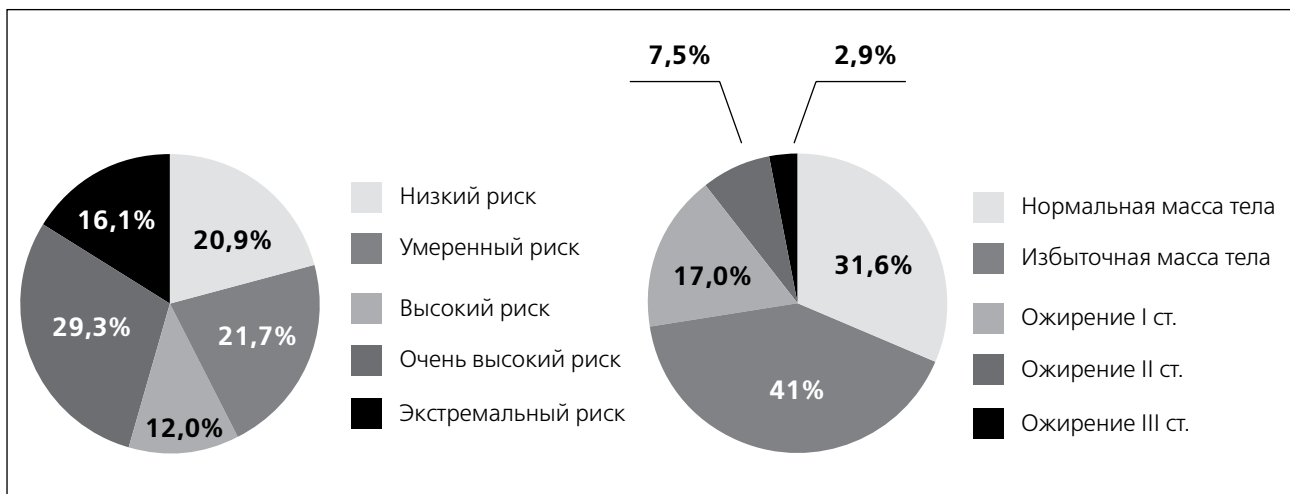
Оценку данных, внесенных пользователями в мобильное приложение Aterostop в течение 2019–2020 гг., проводили в сентябре 2020 г. Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. В ходе набора выявляли сомнительные данные, касающиеся как незаполненных модулей, так и их неточного заполнения. В анализ были включены показатели 460 мужчин и женщин в возрасте старше 18 лет. Количественные значения параметров оценивали при помощи таких показателей описательной статистики, как объем выборки, количество пропущенных данных, среднее ( $M$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ), медиана ( $Me$ ), квартили нижний и верхний ( $lq$ ;  $uq$ ). 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 Ман-

на–Уитни или t-критерии. Анализ взаимосвязи количественных и порядковых признаков был проведен 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 итоговый анализ были включены данные 455 лиц обоего пола (225 мужчин и 230 женщин). Возраст участников составил от 19 до 90 лет с медианой 53,5 [39; 65] года. Распределение обследованных лиц по категориям ССР показало (рис. 1), что большинство из них относилось к категориям высокого, очень высокого и экстремального риска (63%).

**Рисунок 1.** Распределение включенных в исследование лиц ( $n = 460$ ) по категориям риска и значению ИМТ



Избыточная масса тела и ожирение отмечались более чем у  $\frac{1}{3}$  лиц общей группы (68,4%). При этом диагноз абдоминального ожирения при ОТ  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин был выявлен у 76,1% обследуемых лиц с ИМТ  $\geq 25$ .

При анализе распределения АО по полу было выявлено, что показатели нормальной ОТ преобладали у мужчин (примерно одна треть обследуемых), тогда как АО с высоким риском развития ССЗ (ОТ  $\geq 102$  см у мужчин и  $\geq 88$  см у женщин) преобладало у лиц женского пола (рис. 2).

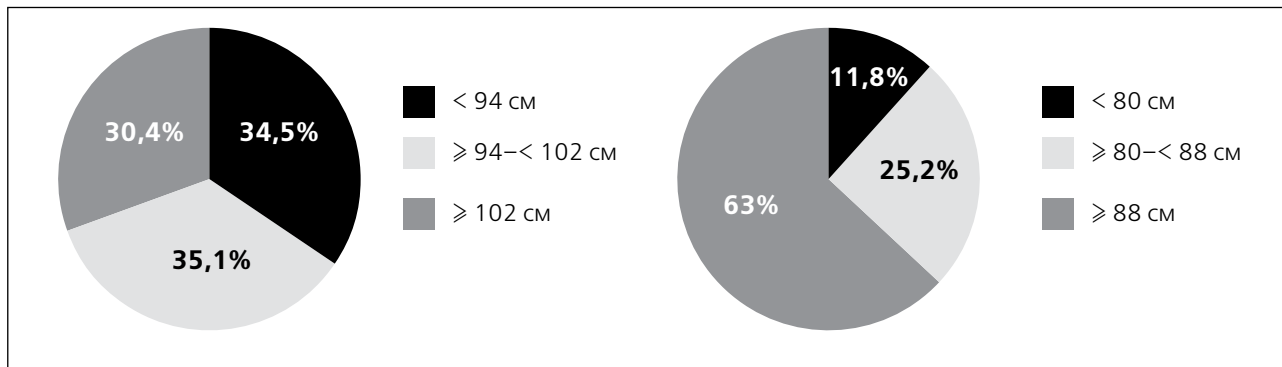
Анализ средних значений ОТ в различных возрастных группах показал их увеличение в более старшем возрасте. При этом у мужчин, как и у женщин, средний показатель ОТ превышал границы

нормы начиная с группы 40–50 лет и старше. Однако если у женщин ОТ неуклонно увеличивалась с возрастом, достигнув диагностических критериев АО с высоким риском ССЗ в группах 50–60 лет и старше, то у мужчин значение ОТ было максимальным в возрасте 50–70 лет с последующим уменьшением в группе старше 70 лет (рис. 3).

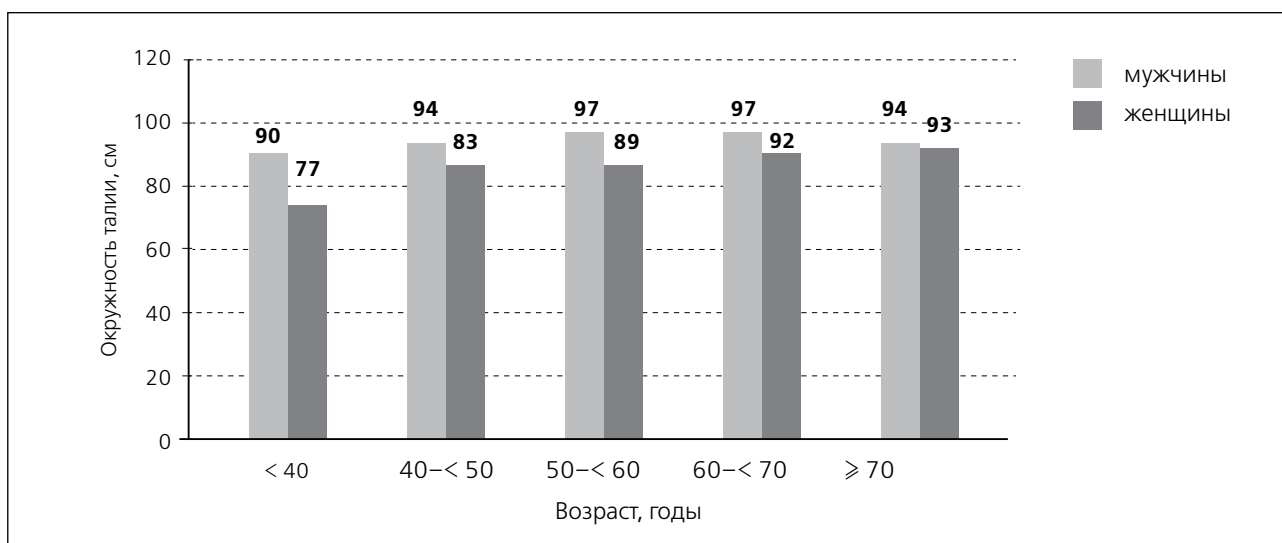
В клинической характеристике группы лиц ( $n = 151$ ) с выраженным АО (ОТ  $\geq 102$  см у мужчин и  $\geq 88$  см у женщин) были учтены сопутствующие ССЗ атеросклеротического происхождения и другие патологические состояния (рис. 4). При этом у мужчин с АО наиболее часто встречались (в порядке убывания) АГ, курение и ИБС, у женщин – АГ, диабет и ИБС.



**Рисунок 2.** Характеристика окружности талии у мужчин и женщин с ИМТ  $\geq 25$  (доли в процентах)



**Рисунок 3.** Окружность талии у лиц разного пола в зависимости от возраста (среднее значение)



У мужчин с нормальным значением ОТ структура сопутствующих заболеваний не отличалась от таковой при АО, хотя доля патологий была значимо меньше и составила 57,3% для АГ, 36,9% – курения и 28,2% – ИБС. У женщин с нормальным значением ОТ по сравнению с ОТ  $\geq 88$  см было отмечено меньшее количество патологических заболеваний/ состояний. При этом АГ также занимала 1-е место по частоте встречаемости в ряду сопутствующих патологических состояний – 23,1%, 2-е и 3-е место занимали: ГЛП (гиперлипидемия с уровнем ОХС  $\geq 7,5$  ммоль/л и/или ХС-ЛНП  $\geq 5,0$  ммоль/л) и ИБС, 17,9% и 12% соответственно.

Для характеристики лиц различных категорий ССР мы изучили доли лиц с разной ОТ (норма, выше нормы, АО) в структуре каждой группы риска. Учитывая большое количество сопутствующих ССЗ, доля лиц с выраженным АО была наибольшей и последовательно возрастала в группах высокого, очень высокого и экстремального риска (рис. 5).

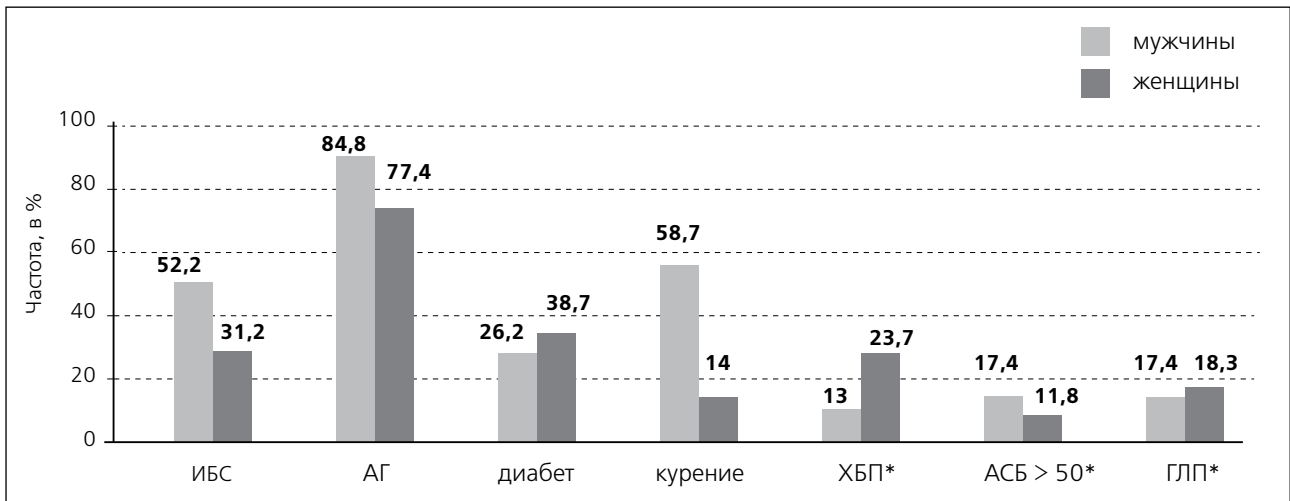
Однако при анализе распределения лиц с АО в различных категориях ССР в группе мужчин и женщин были выявлены значимые различия. Наибольшее количество мужчин с выраженным

АО было отмечено в группах очень высокого и экстремального риска, 32,9% и 33,3% соответственно (рис. 6). Доли женщин с АО в группах высокого, очень высокого и экстремального риска, напротив, составили не менее 50%.

Кроме того, доля мужчин с ОТ < 94 см (норма) преобладала в структуре групп низкого, среднего, высокого и очень высокого риска с показателями 55,5, 58,0, 44,5 и 41,5% соответственно. Тогда как доля женщин с нормальной ОТ (< 80 см) в группах среднего, высокого, очень высокого и экстремального риска была наименьшей и изменялась в небольшом интервале значений от 19,2 до 21,4% (рис. 7).

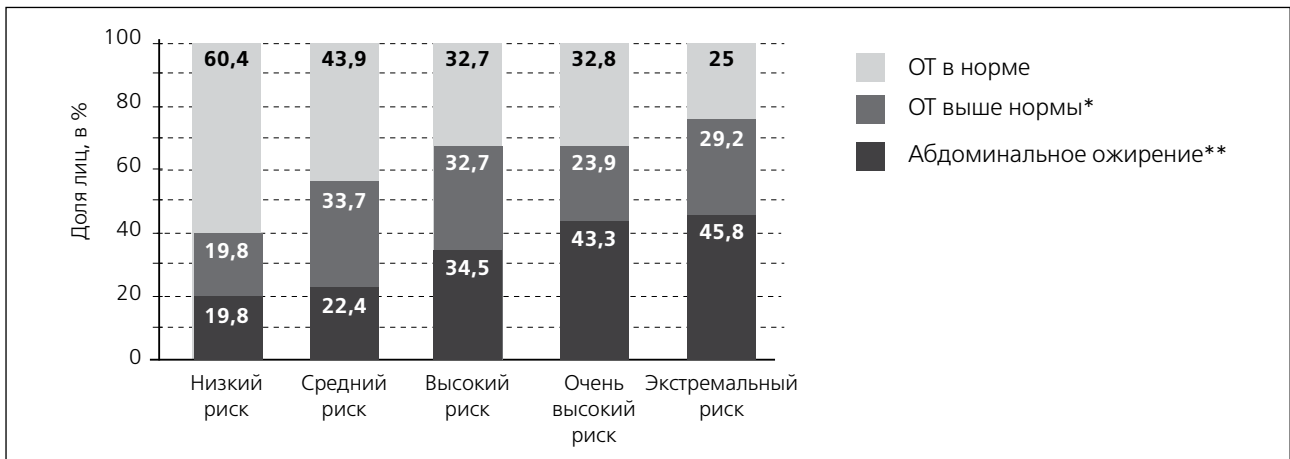
### Обсуждение

Данное исследование, проведенное по данным пользователей приложения Aterostop, показало высокую распространенность АО, которое встречалось не менее чем у половины обследуемых. Следует уточнить, что критерии АО у представителей различных рас и национальностей несколько различаются. В Российской

**Рисунок 4.** Патологические состояния/факторы риска, ассоциированные с абдоминальным ожирением\*\*

Примечания: \*ХБП – хроническая болезнь почек; АСБ – атеросклеротическое поражение (бляшка) со стенозом артерии более 50%; ГЛП – гиперлипидемия с уровнем ОХС  $\geq 7,5$  ммоль/л и/или ХС-ЛНП  $\geq 5,0$  ммоль/л.

\*\* Абдоминальное ожирение – ОТ  $\geq 102$  см у мужчин и  $\geq 88$  см у женщин.

**Рисунок 5.** Доля лиц с абдоминальным ожирением в различных категориях сердечно-сосудистого риска у мужчин и женщин

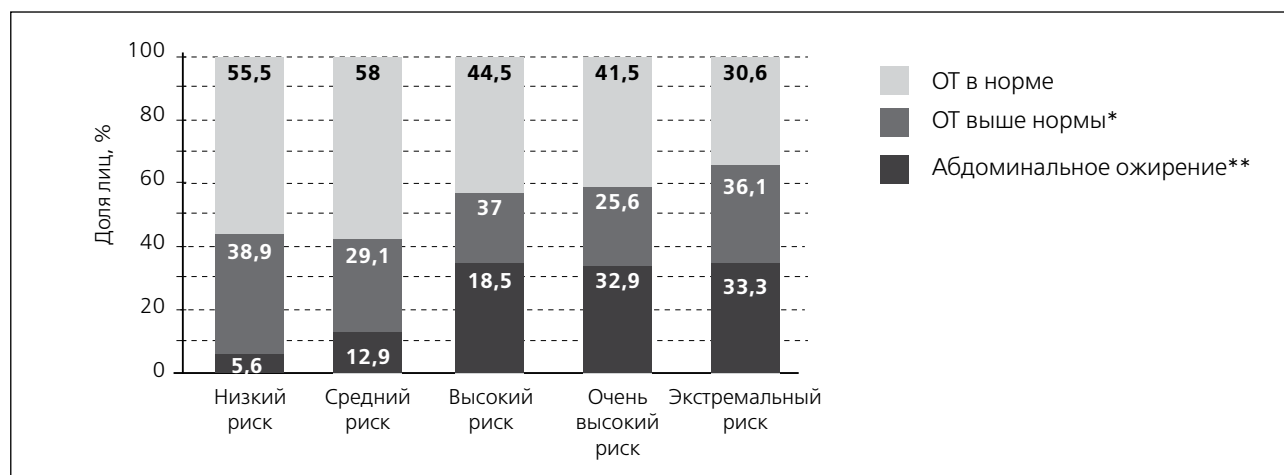
Примечания: \*ОТ выше нормы –  $\geq 94$ – $<102$  см у мужчин и  $\geq 80$ – $<88$  см у женщин.

\*\* Абдоминальное ожирение –  $\geq 102$  см у мужчин и  $\geq 88$  см у женщин.

Федерации подавляющее большинство населения являются представителями европеоидной расы, а доля населения, относящего к различным типам монголоидной расы и к смешанным формам между монголоидной и европеоидной расой, составляет около 9%. В 1998 г. ВОЗ предложила использовать в качестве критерия АО определение ОТ [14]. При этом увеличение ОТ у мужчин  $> 102$  см, у женщин  $> 88$  см расценивалось как АО [15]. В дальнейшем, определив выраженную связь АО с риском развития ССЗ и СД, Ассоциация Диабетологов Америки в 2005 г. уточнила критерии АО: окружность талии у мужчин  $\geq 94$  см, у женщин  $\geq 80$  см. Современные зарубежные и отечественные рекомендации подтверждают, что эти значения у лиц европеоидной

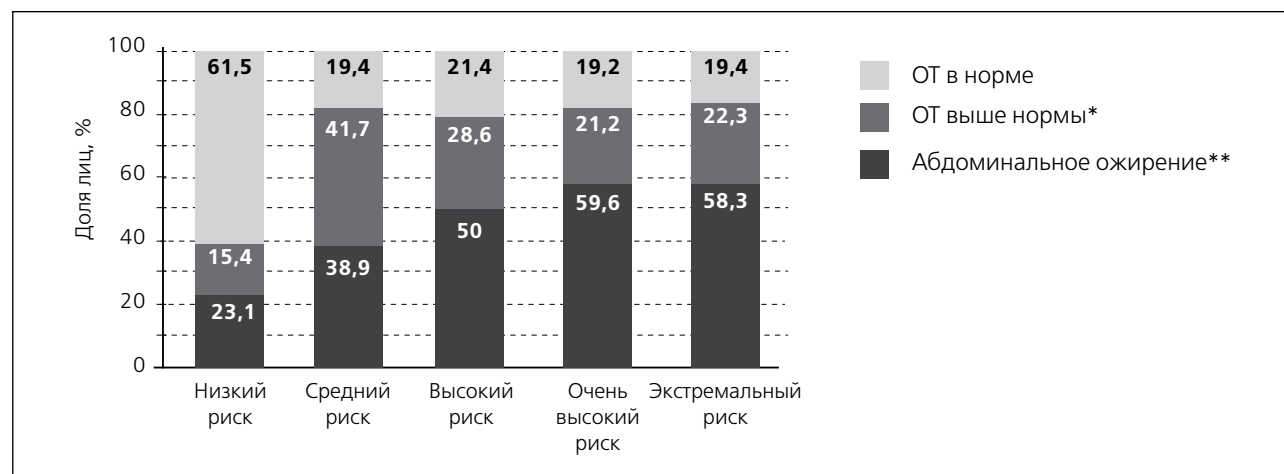
расы с ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> соответствуют диагностическим критериям АО и повышенному риску сердечно-сосудистых событий [16, 17]. При этом АО с наиболее высоким риском развития ССЗ соответствует ОТ  $\geq 102$  см мужчин и  $\geq 88$  см у женщин.

По данным нашего исследования, распространенность этого выраженного АО (ОТ  $\geq 102$  см у мужчин и  $\geq 88$  см у женщин) у 45,2% обследованных лиц была несколько ниже, чем в регистре EUROASPIRE V (59%) [18]. Однако данное различие может быть объяснено тем, что в исследовании EUROASPIRE V были включены пациенты с более тяжелой коморбидной патологией (ИБС), получавшие стационарное лечение и, следовательно, более предрасположенные к заболеванию

**Рисунок 6.** Доля лиц с абдоминальным ожирением в различных категориях сердечно-сосудистого риска (мужчины)

Примечания: \*OT выше нормы –  $\geq 94$ – $< 102$  см у мужчин и  $\geq 80$ – $< 88$  см у женщин.

\*\* Абдоминальное ожирение –  $\geq 102$  см у мужчин и  $\geq 88$  см у женщин.

**Рисунок 7.** Доля лиц с абдоминальным ожирением в различных категориях сердечно-сосудистого риска (женщины)

Примечания: \*OT выше нормы –  $\geq 94$ – $< 102$  см у мужчин и  $\geq 80$ – $< 88$  см у женщин.

\*\* Абдоминальное ожирение –  $\geq 102$  см у мужчин и  $\geq 88$  см у женщин.

ожирением. Результаты крупного исследования ЭССЕ-РФ, выполненного на представительных выборках населения 13 регионов России (всего – 21768 участников), 25–64 лет, обследованных амбулаторно в 2012–2014 гг., напротив, показали меньшую распространенность выраженного АО у мужчин и женщин: 24,3% и 38,4% по сравнению с 30,4% и 63,0%, по данным Aterostop, соответственно [19]. При этом тенденция большей распространенности ожирения у женщин, чем у мужчин, сохранилась. Рост изучаемой патологии по результатам Aterostop 2019–2020 гг можно объяснить временем сбора данных, т.к. в течение последнего десятилетия наблюдалось непрерывное повышение заболеваемости ожирением во всем мире, включая РФ [3].

Изучение в нашей работе значений ОТ у лиц разного пола в зависимости от возраста выявило некоторые особенности. ОТ, как и ИМТ, у пожилых людей была обычно больше, чем у лиц среднего возраста и у молодых. Однако непрерывное увеличение показателя ОТ по мере увеличения возраста было характерно только для женщин. Такие результаты подтверждаются данными исследования ЭССЕ-РФ, где было также отмечено увеличение ИМТ и ОТ с возрастом только среди женщин [19].

Анализ патологических состояний и заболеваний, ассоциированных с абдоминальным ожирением, по сведениям лиц, включенных в исследование Aterostop, показал результаты, аналогичные данным из крупных отечественных и зарубежных эпидемиологических и клинических

исследований [17–21]. Так, основными коморбидными заболеваниями и состояниями, зарегистрированными при АО в нашем исследовании, являлись АГ, диабет, дислипидемия и ССО (ИБС), а также курение. Причем доля лиц с этими патологиями повышалась в зависимости от степени выраженности АО. Отметим, что, по сведениям отечественных исследователей, в российской популяции выявлена сильная взаимосвязь показателей ИМТ и ОТ с развитием СД 2 типа и АГ [22].

По данным проведенного исследования с использованием калькулятора Aterostop мы выявили достоверное увеличение доли лиц с АО при повышении степени ССР от 39,6% при низком риске до 75% при экстремальном, что подтверждает значимость ожирения как одного из ведущих модифицируемых факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кроме того, анализ частоты лиц с висцеральным ожирением в разных категориях сердечно-сосудистого риска в зависимости от пола показал некоторые различия. Доля лиц с АО заметно возрастала по мере усиления степени риска как среди мужчин, так и женщин. Однако у женщин по сравнению с мужчинами этот вклад был максимальным: доля АО достигла значения 80% уже в группе среднего риска. Данная особенность, отмеченная как в Aterostop, так

и в крупных эпидемиологических исследованиях, может быть следствием сравнительно большей частоты СД 2 типа и ожирения у женщин.

## Заключение

Полученные с помощью калькулятора Aterostop результаты свидетельствуют о высокой распространенности абдоминального (висцерального) ожирения среди населения, особенно у женщин. Увеличение ОТ было ассоциировано с наличием АГ, СД 2 типа, ИБС, ГЛП и курением. С учетом того, что в последние десятилетия во всем мире отмечается значительное увеличение распространенности ожирения, СД 2 типа и ГЛП, для успешной коррекции АО как модифицируемого фактора риска ССЗ необходим всесторонний подход в выявлении и терапии коморбидной патологии. Использование приложения Aterostop для проведения комплексной оценки сердечно-сосудистого риска и повышения уровня информированности населения об индивидуальном риске сердечно-сосудистых осложнений способствует решению этих задач.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

## Список литературы

1. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report. Series 894. Geneva, WHO 2000.*
2. *www.who.int. Obesity and overweight. Key facts. WHO 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.*
3. *Obesity: missing the 2025 global targets Trends, Costs and Country Reports March 2020. World Obesity Federation. ([www.worldobesity.org](http://www.worldobesity.org))*
4. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983;67(5):968-77. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968.*
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Locher ML, 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: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.*
6. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin BA, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH, Matsuzawa Y, Després JP. *Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(3):177-89. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7.*



7. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnboven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirys JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2105–20. doi: 10.1056/NEJMoa0801891.
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(3):335–45. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.011.
9. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation.* 2008;117(13):1658–67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739714.
10. Song X, Jousilampi P, Stehouwer CD, Söderberg S, Onat A, Laatikainen T, Yudkin JS, Dankner R, Morris R, Tuomilehto J, Qiao Q. Comparison of various surrogate obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality in four European populations. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(12):1298–302. doi: 10.1038/ejcn.2013.203.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Grabam IM, Halliday A, Landmesser U, Mihalovska B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskiran 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
12. Sergienko IV, Ansheles AA, Boytsov SA. Mobile application Aterostop for a comprehensive assessment of cardiovascular risk in patients in the Russian population. *TerArkh. In press.* Russian (Сергиенко ИВ, Аншелец АА, Бойцов СА. Мобильное приложение Aterostop для комплексной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов в Российской популяции. *Терапевтический архив.* 2021;4. В печати).
13. 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. (Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7–42. doi: 10.34687/2219-8202.)
14. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva: WHO.
15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001 May 16;285(19):2486–97
16. Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, Troshina EA, Mazurina NV, Shestakova EA, Yashkov YuI, Neimark AE, Biryukova EV, Bondarenko IZ, Bordan NS, Dzgoeva FH, Ershova 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)
17. Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, Mazurina NV, Andreeva EN, Bondarenko IZ, Gusova ZR, Dzgoeva FK, Eliseev MS, Ershova EV, Zburavleva MV, Zakbarchuk TA, Isakov VA, Klepikova MV, Komsbilova KA, Krysanova VS, Nedogoda SV, Novikova AM, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Rozhivanov RV, Romantsova TI, Ruyatkina LA, Salasyuk AS, Sasunova AN, Smetanina SA, Starodubova AV, Suplotova LA, Tkacheva ON, Troshina EA, Khatoshina MB, Chebelniitskaya SM, Shestakova EA, Sberemet'eva EV. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism.* 2021;18(1):5–99. Russian (Дедов ИИ, Шестакова МВ, Мельниченко ГА, Мазурина НВ, Андреева ЕН, Бондаренко ИЗ, Гусова ЗР, Дзгоева ФХ, Елисеев МС, Еришова ЕВ, Збуравлева МВ, Захарчук ТА, Исаков ВА, Клепикова МВ, Комишлова КА, Крысанова ВС, Недогода СВ, Новикова АМ, Остроумова ОД, Переверзев АП, Роживанов РВ, Романцова ТИ, Руйаткина ЛА, Саласюк АС, Сасунова АН, Сметанина СА, Стародубова АВ, Суплотова ЛА, Ткачева ОН, Трошина ЕА, Хамошина МБ, Чечельницкая СМ, Шестакова ЕА, Шереветьева ЕВ. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(1):5–99). doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
18. 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 PrevCardiol.* 2019;26(8):824–835.

19. 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):123-30. 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 - распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(6):123-30).
  20. 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;377:1085-95.
  21. Bray GA, Frøbbek G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet.* 2016;387:1947-56.
  22. Shalnova SA, Deev AD, Karamnova NS. Gender-specific. associations between educational status and body weight in the Russian national representative sample. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2009; 8 (7): 17-24. Russian (Шальнова СА, Деев АД, Карманова НС. Гендерные особенности связи образовательного статуса и характеристик массы тела по данным обследования российской национальной представительной выборки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009;8(7):17-24).
-

# Трудности дифференциальной диагностики атеросклеротического поражения и системных васкулитов

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0006

© О. М. Драпкина, К. Э. Имамгаязова, С. А. Бернс, И. В. Кузнецова, И. И. Алмазова, Т. А. Рябинина, Р. Н. Шепель, А. И. Ершова

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

Для цитирования: Драпкина Оксана Михайловна, Имамгаязова Камилла Эльдаровна, Бернс Светлана Александровна, Кузнецова Ирина Владимировна, Алмазова Ильда Исмаиловна, Рябинина Тамара Анатольевна, Шепель Руслан Николаевич, Ершова Александра Игоревна. Трудности дифференциальной диагностики атеросклеротического поражения и системных васкулитов. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;2(43):66–72. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0006

## Абстракт

В статье приводится клинический случай пациента с мультифокальным атеросклерозом и варикозной болезнью нижних конечностей, протекающими на фоне генетически детерминированной тромбофилии. Согласно имеющимся на настоящий момент данным научных исследований, основной причиной заболевания артерий нижних конечностей является атеросклероз. Атеросклеротический процесс часто распространяется на различные сосудистые бассейны, приводя к мультифокальному поражению артериального русла, вызывая различные клинические проявления и, таким образом, затрудняя формирование целостной диагностической концепции, в особенности при наличии у пациента коморбидных заболеваний. Дифференциальная диагностика таких заболеваний, как мультифокальный атеросклероз и системные васкулиты, является актуальным вопросом современной медицины, поскольку диагностические ошибки ведут к неверному выбору тактики лечения и, соответственно, к неудовлетворительным результатам.

**Ключевые слова:** мультифокальный атеросклероз, атеросклероз периферических артерий, дислипидемия, облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера), системные васкулиты.

## Difficulties of differential diagnostics of atherosclerotic disease and systemic vasculitis

O. M. Drapkina, K. E. Imamgayazova, S. A. Berns, I. V. Kuznetsova, I. I. Almazova, T. A. Ryabinina, R. N. Shepel, A. I. Ershova

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

## Abstract

The article represents a clinical case of a patient with multifocal atherosclerosis, varicose disease of the lower extremities and genetically determined thrombophilia. According to currently available data, atherosclerosis is the main cause of lower limb artery disease. The atherosclerotic process often extends to various vascular pool leading to multifocal damage of the arterial bed, causing various clinical manifestations and making it difficult to give a complete diagnostic concept, especially in case of comorbidity. Differential diagnosis of such diseases of the lower extremities arteries as obliterating atherosclerosis and systemic vasculitis is an urgent issue in modern medicine, because diagnostic errors lead to the wrong choice of treatment tactics and, accordingly, to unsatisfactory results.

**Key words:** multifocal atherosclerosis, peripheral atherosclerosis, dyslipidaemia, thromboangiitis obliterans (Buerger's disease), systemic vasculitis.

## Введение

Согласно имеющимся на настоящий момент данным научных исследований, основной причиной заболевания артерий нижних конечностей является атеросклероз. Атеросклеротический процесс часто распространяется на различные сосудистые бассейны, приводя к мультифокальному поражению артериального русла и, соответственно, клинической манифестации ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни, поражению почечных артерий или артерий нижних конечностей как в изолированной форме, так и к сочетанию этих патологий. Доля пациентов с поражениями артерий двух и более артериальных бассейнов увеличивается с возрастом: от 0,04% в возрасте 40–50 лет до 3,6% в возрасте 81–90 лет [1]. Согласно статистическим данным, мультифокальное атеросклеротическое поражение встречается у пациентов с ИБС в 4–16% случаев (7–16% – заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК), 4–15% – стеноз почечных артерий, 5–9% – стеноз сонных артерий), у пациентов со стенозом сонных артерий в 18–61% случаев (39–61% – ИБС, 18–22% – ЗАНК), у пациентов с ЗАНК в 10–70% случаев (25–70% – ИБС, 10–23% – стеноз почечных артерий, 14–19% – стеноз сонных артерий) [1]. Однако нередко встречаются патологии артерий, не связанные с атеросклеротическим поражением, а имеющие в своем патогенезе иные механизмы, например, активное пролиферативное воспаление сосудистой стенки при облитерирующем тромбангиите (ОТ), которое развивается вследствие поражения эндотелия сосудистой стенки биологически активными аминами, антисосудистыми антителами, циркулирующими иммунными комплексами, анафилотоксинами [2]. Дифференциальная диагностика таких заболеваний артерий нижних конечностей, как облитерирующий атеросклероз и ОТ, является актуальным вопросом современной медицины, поскольку диагностические ошибки ведут к неверному выбору тактики лечения и, соответственно, к неудовлетворительным результатам.

## Клинический случай

Пациент, 63 лет, поступил в отделение терапии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России с жалобами на боли в икроножных мышцах обеих нижних конечностей, возникающие при ходьбе на расстояние до 50 м, купирующиеся в покое, на трофические язвы в области нижних третей обеих голени.

### Анамнез заболевания

В 1997 г. пациент впервые ощутил ноющие пульсирующие боли в левой голени при длительном нахождении в одном положении. К врачу не обращался, лечения не получал. Через 2 года по поводу прогрессирования данных жалоб пациент госпитализирован с диагнозом варикозная

болезнь нижних конечностей для проведения флебэктомии справа и операции Линтона слева. После оперативного лечения боли в нижних конечностях не беспокоили. Однако через год стал отмечать постепенное появление пигментации, синюшного оттенка кожи обеих нижних конечностей с выраженным отеком тканей голени. В 2001 г. к вышеуказанным жалобам присоединились боли в икроножных мышцах справа при ходьбе на расстояние 300–400 м. После обследования был выявлен облитерирующий атеросклероз нижних конечностей. Выполнено бедренно-подколенное шунтирование справа, с положительным клиническим результатом – стойким купированием болевого синдрома. Объем медикаментозного лечения неизвестен, однако, со слов пациента, статины и дезагреганты не принимал. В 2010 г. пациент отметил возобновление болей в ногах при ходьбе на расстояние 300–400 м, появление незаживающих трофических язв в области нижней трети правой голени. Тем не менее к врачу пациент не обращался. В 2014 г. пациенту выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА), выявлены стенозы обеих внутренних сонных артерий (ВСА) до 20%. Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей не проводилось. В декабре 2015 г. пациент был госпитализирован, при обследовании выявлено прогрессирование атеросклеротического поражения, окклюзия поверхностной бедренной артерии (ПБА), бедренно-подколенного шунта справа. Тогда же впервые были диагностированы ИБС: стенокардия напряжения II ФК и гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени. По данным дуплексного сканирования сосудов нижних конечностей: слева выявлен стеноз ПБА до 50–60% и до 70–80% – стеноз подколенной артерии (ПА), окклюзия бедренно-подколенного шунта справа, стенки бедренных и подколенных вен утолщены, недостаточность левого аортального клапана и клапанов подколенных вен. Выполнена ангиография артерий нижних конечностей: справа – окклюзия ПБА, глубокой бедренной артерии (ГБА), ПА и тibiооперонеального ствола. Пациент был выписан, рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке – шунтирование пораженного участка, терапия ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут, аторвастатином 20 мг/сут, метопрололом 50 мг/сут. При повторной госпитализации и дообследовании диагностическая концепция была пересмотрена, сделано заключение о наличии у пациента ОТ нижних конечностей. Выполнено бедренно-заднеберцовое ксеносунтирование справа. В стационаре проводилась пульс-терапия глюкокортикостероидами. При выписке рекомендован прием метотрексата. Однако пациент рекомендаций не придерживался. В октябре 2020 г. впервые поступил в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.



**Анамнез жизни**

Стаж курения составляет 45 лет по 20 сигарет в день, ИК 45 пачка/лет. Отмечал аллергическую реакцию по типу крапивницы на неизвестные лекарственные препараты (названия препаратов вспомнить не может), по поводу чего обследован в НИИ иммунологии – убедительных данных за патологию иммунитета и лекарственную аллергию нет. Сопутствующие заболевания: нарушение толерантности к глюкозе; ожирение 1 степени; посттромботическая болезнь обеих нижних конечностей, рецидив варикозной болезни нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность IV стадии в фазе трофических расстройств, трофические язвы обеих голеней. Постоянно принимает ацетилсалициловую кислоту 100 мг в сутки, аторвастатин 20 мг в сутки, лозартан 12,5 мг в сутки, бисопролол 2,5 мг в сутки. Наследственность: отец умер в возрасте 56 лет от рака желудка.

**Объективно**

Общее состояние: средней степени тяжести, обусловленное основным заболеванием. Рост: 167 см. Вес: 95 кг. ИМТ: 34,06 кг/м<sup>2</sup>. Сознание ясное, контакту доступен, ориентирован в месте, времени и собственной личности. Кожные покровы: обычной окраски и влажности, в области нижних третей голеней с обеих сторон отмечается темно-синяя окраска, циркулярного характера, пастозность голеней и стоп, выраженный липодерматосклероз, окружность голеней на уровне верхних третей: справа 44 см, слева 42 см. Трофические язвы обеих голеней в стадии регенерации. Подкожная жировая клетчатка: развита избыточно, ожирение 1 степени. Сосудистых звездочек, расширенной венозной сети не отмечается. Аускультативно дыхание жесткое над всеми легочными полями, патологических шумов нет. ЧДД 16 в минуту. StO<sub>2</sub> – 98%. Тоны сердца ритмичные, I тон приглушен, акцент II тона над аортой. ЧСС 65 в минуту. АД слева 80/60 мм рт. ст., справа 120/80 мм рт. ст. Пульс 65 в минуту, ритм правильный, пульсация на лучевых артериях ослаблена слева. Пульсация на артериях голени: передней большеберцовой артерии (ПББА), задней большеберцовой артерии (ЗББА) и тыла стопы значительно ослаблена с обеих сторон. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Проведено обследование в рамках гипотезы о наличии у данного пациента мультифокального атеросклеротического поражения как основного заболевания, определяющего тяжесть состояния.

**Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ)**

Измерено: систолическое давление на плечевой артерии, систолическое давление на уровне лодыжек (на ЗББА, ПББА). Справа на уровне ПББА:

ЛПИ = 20/150 = 0,13. На уровне ЗББА: кровоток не определяется. Слева на уровне ПББА: ЛПИ = 30/90 = 0,3. На уровне ЗББА: кровоток не определяется. Заключение: с обеих сторон ЛПИ свидетельствует о гемодинамически значимом поражении периферических артерий в стадии декомпенсации.

**Лабораторные показатели**

**Общий анализ крови:** гемоглобин – 135 г/л; эритроциты –  $4,82 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты –  $8,9 \times 10^9$ /л; эозинофилы – 0,4%; лимфоциты – 33,3%; м – 11%; СОЭ – 24 мм/ч. Тромбоциты –  $188 \times 10^9$ /л.

**Биохимический анализ крови:** глюкоза 5,9 ммоль/л; билирубин общ. 26,0 мкмоль/л; общ. белок 65,0 г/л; мочевины 4,8 ммоль/л; креатинин 79,0 мкмоль/л; мочевины 6,6 мг/дл; аспарагинаминотрансфераза 18,0 ед/л; аланинаминотрансфераза 18,0 ед/л; лактатдегидрогеназа 204,0 Е/л; креатинфосфокиназа 240 Е/л; Na 142 ммоль/л; К 4,4 ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕРИ) 90,84 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, С-реактивный белок 4,87 мг/л (N до 5 мг/л).

**Липидограмма:** общ. холестерин 7,1 ммоль/л; холестерин липопротеинов низкой плотности 5,11 ммоль/л; холестерин липопротеинов высокой плотности 1,28 ммоль/л; триглицериды 1,55 ммоль/л; индекс атерогенности 4,5; аполипопротеин А 1117 мг/дл, аполипопротеин В 76,4 мг/дл, липопротеин (а) 2,5 мг/дл.

**Коагулограмма:** активированное частичное тромбопластиновое время 36,2 с, протромбиновое время 12,7 с, протромбин по Квику 84,1%, международное нормализованное отношение 1,09, D-димер 277 нг/мл (N до 760 нг/мл).

С целью исключения антифосфолипидного синдрома исследованы показатели: антитела к ядерным антигенам, ANA – 0,1 Ед (N до 1,0), антитела к кардиолипину IgA/M/G < 2 Ед/мл (N до 12,0), антитела к фосфолипидам IgM 17,84 Ед/мл (N до 9,0), антитела к фосфолипидам IgG 4,68 Ед/мл (N до 9,0), антитела к b2-гликопротеину 26,34 Ру/мл (N до 20,0), волчаночный антикоагулянт не обнаружен.

Таким образом, у пациента, согласно диагностическим критериям [3], имеется вероятность наличия антифосфолипидного синдрома, учитывая наличие 1 клинического (тромбозы) и 1 лабораторного критерия (однократное выявление повышенного уровня антител к фосфолипидам и к b2-гликопротеину). Имеющийся у пациента профиль антифосфолипидных антител соответствует низкому риску тромботических осложнений (изолированное присутствие антител к фосфолипидам или к b2-гликопротеину в низких титрах, без определения в динамике). Для верификации диагноза необходимо повторное определение уровня антител к b2-гликопротеину в течение 12 недель [3].

С целью определения нарушения системы свертывания крови и дефектов фолатного цикла

был выполнен анализ на определение полиморфизма соответствующих генов (рис. 1). Выявлено сочетание мутаций в генах факторов 2 и 5 в гетерозиготном состоянии (G1691A гена *F2* (мутация Лейдена) и G20210A гена *F5*), что увеличивает риск венозного тромбоза в 6 раз и позволяет говорить о наличии у пациента наследственной тромбофилии [4]. Убедительных данных в пользу связи выявленных у данного пациента вариантов генов *F2* и *F5* с атеротромбозом нет.

Из исследованных вариантов генов фолатного цикла доказанное клиническое значение имеет вариант С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) [5], однако указанный вариант относится к дикому типу. Метилентетрагидрофолатредуктаза – фермент, участвующий в превращении гомоцистеина в метионин в присутствии кофакторов (витаминов  $B_6$  и  $B_{12}$ ) и субстрата

фолиевой кислоты. Так как были обнаружены одновременно вариант А1298С гена *MTHFR* в гомозиготном состоянии и А66G гена метионинсинтазыредуктазы (*MTRR*) в гетерозиготном состоянии, было решено исследовать уровни гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина  $B_{12}$ . Уровень гомоцистеина составил 12,9 мкмоль/л (N 5,46–16,2 мкмоль/л), витамина  $B_{12}$  – 378 пг/мл (N 187,0–883,0 пг/мл). При этом было обнаружено снижение уровня фолиевой кислоты до 2,0 нг/мл (N 3,1–20,5 нг/мл). Наличие нормогомоцистеинемии при сниженном уровне фолиевой кислоты свидетельствует в пользу отсутствия клинической значимости выявленных вариантов в генах фолатного цикла.

Остальные варианты, выявленные у пациента в гетерозиготном состоянии (генов *F7*, *ITGB3*, *PAI-1*), не имеют клинического значения.

**Таблица 1.** Исследование генетического полиморфизма

№	Наименование исследования	Результаты
		Генотип
1	F2: _20210_G>A	GA
2	F5: _1691_G>A	GA
3	F7: _10976_G>A	GA
4	F13: _G>T	GG
5	FGB: _-455_G>A	GG
6	ITGA2: _807_C>T	CC
7	ITGB3: _1565_T>C	TC
8	PAI-1: -675_5G>4G	5G4G
9	MTHFR: _677_C>T	CC
10	MTHFR: _1298_A>C	CC
11	MTR: _2756_A>G	AA
12	MTRR: _66_A>G	AG

дикий тип

выявлен полиморфизм (гетерозигота)

патогенный вариант в гомозиготном состоянии

### Инструментальные методы исследования.

#### Эхокардиография.

Стенки аорты уплотнены, максимальное раскрытие створок АК 2,1 см, ЛП – 3,6 см (4,0×5,2 см), ПП 3,6×4,8 см, КДР ЛЖ – 4,5 см, КДО ЛЖ 91 мл, КСР ЛЖ – 3,0 см, КСО ЛЖ 35 мл, ММ ЛЖ 157 г, ТМЖП – в ср/З 1,1 см, в ВТЛЖ – 1,2 см, ИММ ЛЖ 76 г/м<sup>2</sup>, ТЗСЛЖ – 1,1 см, ФВ ЛЖ 62% (по методу Тейхольца), УО 56 мл. СДЛА 25 мм рт. ст. Зоны нарушенной локальной сократимости миокарда ЛЖ не выявлены. Небольшая гипертрофия МЖП

в области выносящего тракта. Нарушение диастолической функции левого желудочка по 1 типу. Митральная регургитация 1-й степени. Трикуспидальная регургитация 1-й степени. Признаков легочной гипертензии не выявлено.

По данным ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 68 в минуту, горизонтальное положение ЭОС, конфигурация *QRST* без патологических отклонений.

**Компьютерная томография органов грудной клетки.** Заключение: свежих инфильтративных изменений в легких не выявлено. Диффузный пневмосклероз.

**Эзофагогастродуоденоскопия:** рефлюкс-эзофагит, 1 ст., аксиальная кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, поверхностный гастрит.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Посттромботические изменения в системе глубоких вен с обеих сторон, с признаками умеренно выраженной реканализации, признаков острого тромбоза вен нижних конечностей не выявлено, варикозная болезнь в системе большой подкожной вены (БПВ) слева (источником патологического рефлюкса является несостоятельный терминальный клапан БПВ).

**Дуплексное сканирование БЦА.** Атеросклероз экстракраниального отдела БЦА: стеноз передней стенки дистального отдела правой общей сонной артерии (ОСА) 25%, стеноз бифуркации левой ОСА с распространением на устье ВСА 35–40%, признаки значимого стеноза (окклюзии?) первого сегмента левой подключичной артерии с развитием полного стил-синдрома.

**Компьютерная ангиография артерий нижних конечностей.** Брюшной отдел аорты на уровне бифуркации 17 мм. Справа: общая подвздошная артерия (ОПА) проходима, внутренняя подвздошная артерия (ВПА) проходима, наружная подвздошная артерия (НПА) проходима, общая бедренная артерия (ОБА) – стеноз (50%), ГБА до 4 мм, без гемодинамически значимых сужений, ПБА окклюзирована, ПА стенозирована до 60%, ЗББА и ПББА в верхней трети окклюзированы, малоберцовая артерия (МБА) проходима. Слева: ОПА проходима, ВПА проходима, НПА 6 мм, проходима, ОБА проходима, ГБА 3 мм проходима, ПБА на уровне средней 1/3 окклюзирована на протяжении 54 мм, ПКЛА проходима, ПББА проходима, ЗББА проходима, МБА в нижней трети окклюзирована. Заключение. Справа: ОБА 50%, ПБА окклюзия, ПА 60%, ПББА окклюзия. Слева: ПБА окклюзия. МБА окклюзия.

**Церебральная ангиография.** Справа: брахиоцефальный ствол – без значимых изменений, ОСА – без значимых изменений, ВСА – без значимых изменений, НСА – без значимых изменений, подключичная артерия – без значимых изменений. Слева: ОСА – без значимых изменений, ВСА – без значимых изменений, НСА – без значимых изменений, подключичная артерия – окклюзирована.

**Нижняя аортография:** окклюзии подвздошно-бедренных сегментов с обеих сторон. При коронароангиографии обнаружен стеноз огибающей ветви левой коронарной артерии (ЛКА) 80–90%.

Пациент консультирован флебологом, поставлен диагноз: Посттромботическая болезнь нижних конечностей, 22 балла по шкале Villalta. Варикозная болезнь нижних конечностей, рецидив. Хроническая венозная недостаточность в стадии трофических расстройств, III ст. по Савельеву В. С., трофические язвы обеих голеней. ХЗВ. Неспровоцированный билатеральный илеофemorальный

тромбоз 1997 г. Операция флeбэктомии по Линтону слева 1999 г., комбинированная флeбэктомия в бассейне БПВ справа 1999 г. Генетически детерминированная тромбофилия, высокий риск ВТЭО. Нормогомоцистеинемия. Рекомендована антикоагулянтная терапия (Ривароксабан 20 мг в день, длительно), флeботропная терапия (Диосмин 500 мг по 1 т. 2 раза в день), ЛФК, физиотерапия (магнитотерапия и электромиостимуляция аппаратом Вено Плюс), местное лечение (перевязки) в зависимости от стадии раневого процесса.

### Дифференциально-диагностический поиск

После проведенного обследования основная диагностическая концепция заключалась в наличии у больного мультифокального атеросклеротического поражения в сочетании с хронической венозной недостаточностью на фоне варикозной болезни. Однако клиническая картина поражений как артериальной, так и венозной системы диктовала необходимость дифференциальной диагностики с ОТ. Был проведен детальный анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных, по результатам которого в пользу болезни Бюргера свидетельствовало наличие факта длительного курения, трофические изменения нижних конечностей, наличие мультифокального поражения артерий с включением артерий среднего калибра, поражение вен [2]. Но имеющаяся дислипидемия с высоким уровнем липопротеинов низкой плотности и индексом атерогенности, наличие подтвержденных инструментальными методиками проксимальных поражений артерий (поражение артерий выше подколенной ямки), поражение артерий крупного калибра, наличие значимого атеросклероза коронарных артерий, сопутствующая гипертоническая болезнь являются, по сути, критериями исключения ОТ [2]. А начало заболевания позже 40 лет, отсутствие характерных для ОТ КТ-признаков и лабораторных показателей (нормальные уровни С-реактивного белка, отсутствие циркулирующих иммунных комплексов) дополнительно свидетельствуют в пользу атеросклеротического процесса.

Дифференциальная диагностика также проводилась с неспецифическим аортоартериитом (болезнь Такаясу). Однако для постановки диагноза у пациента отсутствует обязательный критерий – возраст  $\leq 40$  на момент манифестации заболевания, а также большой критерий – поражение среднего сегмента левой подключичной артерии, характерное для болезни Такаясу, помимо прочего, отсутствуют малые критерии (лабораторные маркеры воспаления, характерные ангиографические изменения дуги аорты и ее ветвей).

Совокупность полученных данных свидетельствует о наличии у пациента мультифокального атеросклероза с клиническими проявлениями поражения

артерий нижних конечностей, подключичных артерий, коронарных артерий, а также варикозной болезни нижних конечностей, осложнившейся илеофemorальным тромбозом. Выявленный у пациента генетический полиморфизм факторов свертывающей системы, по всей видимости, может служить фоном для перечисленных заболеваний, обуславливающим тяжесть клинических проявлений и формирование тромботических осложнений артериального и венозного русла.

Таким образом, пациенту был поставлен следующий диагноз.

**Основное заболевание:** Атеросклероз аорты, коронарных артерий (80% стеноз огибающей ветви ЛКА), брахиоцефальных артерий. Окклюзия первого сегмента левой подключичной артерии с развитием полного стил-синдрома. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Синдром перемежающейся хромоты. Операция бедренно-подколенного шунтирования справа 2001 г. Операция бедренно-заднетибиального ксеношунтирования справа 2016 г. Окклюзия шунтов, протяженная кальцинированная окклюзия правой поверхностной бедренной артерии и окклюзия левой поверхностной бедренной артерии.

Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II ФК. Гиперлипидемия, тип IIa.

**Фоновое заболевание:** Гипертоническая болезнь III стадии, достигнут целевой уровень АД, риск ССО4.

Осложнение основного заболевания: хроническая артериальная недостаточность IIБ стадии по Покровскому–Фонтейну.

**Сопутствующее заболевание:** Посттромботическая болезнь нижних конечностей, 22 балла по шкале Villalta. Варикозная болезнь нижних конечностей, рецидив. Хроническая венозная недостаточность в стадии трофических расстройств, III ст. по Савельеву В.С., трофические язвы обеих голеней. ХЗВ. Неспровоцированный билатеральный илеофemorальный тромбоз 1997 г. Операция флeбэктомии по Линтону слева 1999 г., комбинированная флeбэктомия в бассейне большой подкожной вены справа 1999 г. Генетически детерминированная тромбофилия, высокий риск ВТЭО. Нормогомоцистеинемия.

Ожирение I степени. Нарушение толерантности к глюкозе.

### Лечение

Выполнено оперативное вмешательство: баллонная ангиопластика со стентированием левой и правой ПБА. В последующем выполнена ангиопластика со стентированием огибающей ветви ЛКА.

Проводилась медикаментозная терапия: лозартан 12,5 мг 1 раз в день утром, бисопролол 2,5 мг 1 раз в день утром, ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в день вечером, клопидогрел 75 мг 1 раз в день утром, аторвастатин 80 мг 1 раз в день, пантопразол 20 мг в сутки, метформин 1000 мг

на ночь.

Проведенное лечение привело к положительным результатам: дистанция безболевого ходьбы возросла с 50 м до 150 м, отмечено постепенное рубцевание трофических язв нижних конечностей. Пациенту при выписке рекомендованы изменение образа жизни, отказ от курения, нормализация массы тела, ограничение потребления соли, соблюдение диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров, контроль коагулограммы, липидограммы, маркеров антифосфолипидного синдрома (для верификации либо исключения), маркеров воспаления, консультация ревматолога. Также рекомендовано продолжить проводимую медикаментозную терапию.

В данном случае остается дискуссионным вопрос об объеме необходимой антитромботической терапии (АТТ). Согласно действующим клиническим рекомендациям, пациенту с ЗАНК и ИБС, перенесшему стентирование обеих ПБА и огибающей ветви ЛКА, показана длительная двойная антиагрегантная терапия, которая и была назначена [1, 6]. Результаты исследования PRODIGY продемонстрировали преимущество длительного приема двойной антиагрегантной терапии (24 месяца) по сравнению с коротким курсом (6 месяцев) у пациентов с ИБС и ЗАНК – зарегистрировано снижение риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, тогда как у пациентов без ЗАНК такого эффекта не наблюдалось. Однако в настоящее время активно исследуются различные режимы АТТ. Актуальными в представленной клинической ситуации представляются также результаты исследования COMPASS, в котором комбинация низких доз ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день и ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки у пациентов с хронической ИБС/ЗПА доказанно снижала риск развития инсульта на 42%, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – на 22%, частоту инфаркта миокарда – на 14%, риски проведения больших ампутаций – на 70%, а риски развития острой ишемии конечности – на 44%. Таким образом, клинически обоснованным представляется назначение длительной двойной антиагрегантной терапии с последующим переходом на прием низких доз ривароксабана в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Рекомендации по ведению пациентов с посттромботической болезнью нижних конечностей указывают на целесообразность длительной терапии антикоагулянтами при наличии неспровоцированных тромботических событий [7]. Также в пользу терапии антикоагулянтами свидетельствуют полученные результаты обследования, указывающие на наличие генетически детерминированной предрасположенности к тромботическим осложнениям, а также результаты лабораторного обследования, которые не исключают вероятность наличия антифосфолипидного синдрома [3, 4]. Таким образом, в данном случае сложность выбора оптимального режима АТТ определяется наличием



полиморбидной патологии у данного пациента.

### Заключение

Атеросклероз – системное заболевание, поэтому в большом количестве случаев поражение артерий не ограничивается одним сосудистым бассейном. Мультифокальный атеросклероз ассоциирован с ухудшением клинических исходов, причем сочетание ИБС и ЗАНК связано с более плохим прогнозом независимо от клинических

проявлений заболеваний [1, 6]. Представленный клинический случай демонстрирует важность своевременной диагностики мультифокального поражения при атеросклерозе, а также сложность дифференциальной диагностики и выбора верной тактики лечения у пациента с полиморбидной патологией.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Список литературы

1. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (esvs). *Russian journal of cardiology*. 2018;(8):164–221. Russian (Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):164–221). doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
2. Sapelkin SV, Druzhinina NA. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Consilium Medicum*. 2018;20(8):91–5. Russian (Сапелкин СВ, Дружинина НА. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера). *Consilium Medicum*. 2018;20(8):91–5). doi: 10.26442/2075-1753.2018.8.91-95
3. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78:1296–1304.
4. Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, De Stefano V, Castaman G, Mannucci PM. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol*. 2000;111(4):1223–9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02502.x.
5. Gao M, Feng N, Zhang M, Ti X, Zuo X. Meta-analysis of the relationship between methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and venous thromboembolism in the Caucasian and Asian. *Biosci Rep*. 2020;40(7):BSR20200860. doi: 10.1042/BSR20200860.
6. Bockeria LA, Pokrovsky AV. National guidelines for the diagnosis and treatment of lower limb arterial diseases. Russian conciliation document. 2019. Russian (Бокерия ЛА, Покровский АВ. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Российский согласительный документ. 2019). [http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations\\_LLA\\_2019.pdf](http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf)
7. Bockeria LA, Zatevakhin II, Kirienko AI, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology*. 2015;4(2):1–52. Russian (Бокерия ЛА, Затевахин ИИ, Кириенко АИ и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;4(2):1–52).



## Памяти Юрия Петровича Никитина

In the memory of Yu. P. Nikitin

*2 апреля на 92-м году ушел из жизни выдающийся советский и российский ученый, Академик РАН Юрий Петрович Никитин – основатель «Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины» – в настоящее время филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)*

Вся творческая и врачебная жизнь Юрия Петровича проходила в Сибири. Именно под его руководством был создан Институт терапии СО РАМН, в котором он был директором на протяжении 20 лет. Им же была создана кардиологическая служба в Новосибирске и области, впервые в СССР были открыты кардиологические кабинеты.

Область научных интересов Юрия Петровича охватывала самые различные проблемы современной медицины – это и кардиология, гематология, клиническая биохимия, генетика, и многие другие области медицины. Им была создана первоклассная научная школа по проблемам профилактики атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, эпидемиологии других хронических неинфекционных заболеваний. Научное сообщество отметило эти заслуги Юрия Петровича, избрав его почетным членом Российского научного общества терапевтов, почетным кардиологом России, почетным профессором Новосибирского государственного медицинского университета.

Никитин Ю.П. был ведущим ученым по разработке проблем северной и полярной медицины, им были созданы лаборатории Института терапии

на Чукотке и в Магадане. Эти работы признаны за рубежом – недаром он является почетным профессором Университета Аляски (США).

Научное наследие Ю.П. Никитина включает в себя более 850 научных публикаций, в т.ч. 19 монографий, 7 учебников, научно-практический журнал «Атеросклероз», основателем и главным редактором которого был Ю.П. Никитин.

Юрий Петрович был замечательным педагогом и наставником и внес большой вклад в подготовку высококвалифицированных врачебных кадров, работая на кафедре терапии факультета усовершенствования врачей Новосибирского Государственного медицинского университета. Под его руководством защищено 33 докторских и более 100 кандидатских диссертаций.

В последние пять лет Юрий Петрович курировал в Новосибирске выполнение международных программ ВОЗ: «МОНИКА», «СИНДИ», осуществляя сотрудничество с научными институтами США, Канады, Бельгии, Англии, Нидерландов. В 2017 г. под его редакцией вышла фундаментальная монография «Мониторирование сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска

в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA)», в которой суммированы результаты научных исследований Института терапии по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний в регионе.

Государство неоднократно отмечало заслуги Ю.П. Никитина, он был награжден орденами Трудового Красного Знамени, Знака Почета, «За заслуги перед Отечеством IV степени», медалями «За доблестный труд», «За отличные успехи в работе» и «За достижения в медицинской науке».

Те, кто близко знал Юрия Петровича, отмечали его замечательные человеческие качества, доброжелательность, готовность всегда выслушать

и прийти на помощь в самых сложных ситуациях; обладая высокой принципиальностью в решении важных вопросов, Юрий Петрович, наряду с этим, отличался удивительной скромностью, интеллигентностью и добропорядочностью.

Уход из жизни Юрия Петровича Никитина – это тяжелая утрата для медицинской науки, для всех тех, кто его знал и работал с ним.

Национальное Российское общество атеросклероза и редакция журнала «Атеросклероз и дислипидемии» выражают глубокое соболезнование родным и близким покойного и разделяют скорбь в связи с его кончиной.

## 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](http://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](http://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](http://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](http://www.noatero.ru)).

1. Не принимаются статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал.
2. Редакция 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».



