ЛИПРИМАР®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ АТОРВАСТАТИН

Зарегистрирован в **118 странах.**
Изучен более чем у **80 000 пациентов**
в рамках **400 клинических исследований**[1]

Для выбора Липримара у него есть много веских причин.
Знакомьтесь, вот семь из них!

СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов[2-7]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®
Торговое название: Липримар®. Международное непатентованное название: аторвастатин. Регистрационный номер: П N014014/01 Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** *Гиперхолестеринемия*: - в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, апо-В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны, - для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. *Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний*: - профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; - вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузидовой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы**: внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. Побочные действия: Липримар обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгии, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гипергликемия, назофарингит. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Липримар П N014014/01-190216.**

1. Внутренние данные компании «Пфайзер». 2. Sever P. et. al. Lancet 2003; 361: 1149-58. 3. Colhoun H.M. et al. Lancet 2004; 364: 685-96. 4. Athyros V.G. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18:220-228. 5. Schwartz G.G. et al. JAMA 2001; 285: 1711-1718. 6. Amarenco P. et al. N Eng J Med 2006; 223: 549-559. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар, П N014014/01-190216.

Pfizer

Пфайзер. Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10.
Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.com

ЛИПРИМАР® аторвастатин

Сила. Доказательство. Уверенность.

PP-LIP-RUS-0143 10.02.2017

АТЕРОСКЛЕРОЗ И ДИСЛИПИДЕМИИ

Journal of ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDEMIAS

НОА

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

ISSN 2219-8202

В номере

Передовая статья

Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ

Обзоры

Лечение и вторичная профилактика стабильной ишемической болезни сердца

Медикаментозная липидснижающая терапия при хронических формах ИБС: обзор международных рекомендаций

Анализ результатов исследования ACCORD Lipid. Положительное влияние комбинированной терапии статина и фенофибрата у больных сахарным диабетом 2 типа

Оригинальные статьи

Оценка сократительной функции миокарда левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после проведения мануальной тромбоэкстракции: результаты трехлетнего наблюдения

Взаимосвязь полиморфизмов генов ace, adra2b, adrb1, mthfr и enos, ассоциированных с артериальной гипертензией, и нарушений липидного обмена

Разработка калькулятора для лабораторной диагностики риска развития коронарного атеросклероза

Оригинальные статьи

К 85-летию Д. М. Аронова

К 80-летию А. А. Лякишева

К 75-летию В. В. Симерзина

К 60-летию М. И. Воеводы

Колонка редакции

Обоснование нового целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактикии лечения атеросклероза. Позиция экспертов НОА

Новости

Отчет о X ежегодной научно-практической конференции НОА

www.noatero.ru

2017 № 4

КРЕСТОР
ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ[1]

АстраЗенека

[1]Ridker P et al. N Eng J Med 2008; 359: 2195-2207.
Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией.
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 125284, Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.asrtazeneca.ru

КРЕСТОР®
розувастатин
объединяет поколения

ЭКВАМЕР®
АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ УРОВНЯ АД И ХОЛЕСТЕРИНА

ЛП-003094

5 мг + 10 мг + 10 мг
5 мг + 10 мг + 20 мг
10 мг + 20 мг + 10 мг
10 мг + 20 мг + 20 мг

ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- **Для лечения АГ и сопутствующих нарушений липидного обмена**
- **1 раз в сутки независимо от приема пищи**

Гедеон Рихтер

Пралуэнт

алирокумаб

РАСШИРЯЯ ГРАНИЦЫ ВОЗМОЖНОГО

Единственный ингибитор PCSK9[1], доступный в двух дозировках*, обеспечивающих два уровня снижения ХС-ЛНП[2]

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ ХС-ЛНП**

при добавлении к статинам…[3]

…И УСИЛЕНИЕ ЭФФЕКТА ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ[4]

Обеспечивает >60% дополнительного снижения ХС-ЛНП в сравнении с монотерапией статинами

Лечение первичной гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемии у взрослых в комбинации с максимально переносимой дозой статинов или в качестве монотерапии у пациентов с непереносимостью статинов[2]

ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

*При сравнении с лекарственным препаратом Репата по количеству зарегистрированных дозировок: в инструкции по применению лекарственного препарата Репата (РУ ЛП-003574 от 19.04.2016) указана одна дозировка 140 мг/мл, в инструкции по применению лекарственного препарата Пралуэнт указаны две дозировки: 75 мг/мл и 150 мг/мл.

**У пациентов ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО сердечно-сосудистого риска целевой уровень ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л.

1. McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B et al. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy (2016): 6, 641-653. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пралуэнт. Регистрационное удостоверение: ЛП-004078 от 16.01.2017. 3. Christopher P. Cannon et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. European Heart Journal (2015): 36, 1186–1194. 4. Jennifer G. Robinson et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 1489–1499.

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. Длительное лечение взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (несемейной и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемией, в дополнение к диете: в комбинации со статинами в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) при приеме максимально допустимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не содержащей статинов липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Начальная доза препарата составляет 75 мг, которую вводят подкожно 1 раз в 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (>60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят подкожно 1 раз в 2 недели. Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально. 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 ограниченны. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. Не ожидается каких-либо фармакокинетических эффектов алирокумаба на другие лекарственные препараты. В клинических исследованиях не наблюдалось каких-либо значимых изменений концентраций статинов в крови при повторных введениях алирокумаба. Повышение концентрации PCSK9 может привести к уменьшению системной экспозиции алирокумаба. Однако это не влияет на продолжительность действия препарата при применении алирокумаба 1 раз в 2 нед. 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. ПЕРЕДОЗИРОВКА. В контролируемых клинических исследованиях не было выявлено никаких изменений безопасности при более частом введении доз, чем рекомендованный режим дозирования 1 раз в 2 недели. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью гуманизированное моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: C10AX14. Ингибируя связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество рецепторов ЛПНП для выведения ЛПНП, снижая концентрацию ХС-ЛПНП в крови. Лечение алирокумабом может снижать концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПневП) и ТГ. Алирокумаб также снижает концентрацию липопротеинов (а). НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации 16.01.2017. Для получения подробной информации о препарате ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. Предоставление более подробной информации по запросу: Представительство АО «Санофи-авентис груп». 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Телефон: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников. С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Реклама. SARU.ALI.17.02.0162a

SANOFI

ISSN 2219–8202

АТЕРОСКЛЕРОЗ и ДИСЛИПИДЕМИИ (АиД)

www.noatero.ru

Печатный орган Национального общества по изучению атеросклероза
Выпускается с 2010 года
Подписной индекс 90913
Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

№ 4 (29) 2017

Главный редактор

В. В. Кухарчук (Москва)

Заместители главного редактора

Ю. П. Никитин (Новосибирск)

В. Н. Смирнов (Москва)

Научные редакторы

А. А. Лякишев (Москва)

Г. Г. Арабидзе (Москва)

Е. В. Меркулов (Москва)

Ответственный секретарь

Н. Б. Горнякова (Москва)

Редакционная коллегия

С. А. Бойцов (Москва)
М. Г. Бубнова (Москва)
Н. А. Грацианский (Москва)
М. В. Ежов (Москва)
Ю. А. Карпов (Москва)
Г. А. Коновалов (Москва)
В. О. Константинов (Санкт-Петербург)
П. Лансберг (Нидерланды)
А. И. Мартынов (Москва)
С. Н. Покровский (Москва)
А. Н. Самко (Москва)
И. В. Сергиенко (Москва)
В. В. Скибицкий (Краснодар)
И. Е. Чазова (Москва)

Редакционный совет

А. А. Абдуллаев (Махачкала)
Ф. Бартер (Австралия)
М. Враблик (Чехия)
А. С. Галявич (Казань)
В. С. Гуревич (Санкт-Петербург)
И. В. Дворяшина (Архангельск)
А. А. Демидов (Астрахань)
О. М. Драпкина (Москва)
С. Я. Ерегин (Ярославль)
Н. Э. Закирова (Уфа)
Р. С. Карпов (Томск)
Н. А. Козиолова (Пермь)
П. Лансберг (Нидерланды)
И. В. Логачева (Ижевск)
Ю. М. Лопатин (Волгоград)
О. Ш. Ойноткинова (Москва)
В. Э. Олейников (Пенза)
Ю. М. Поздняков (Московская обл.)
А. И. Попугаев (Вологда)
Р. И. Сайфутдинов (Оренбург)
М. С. Сафарова (Москва)
А. Е. Семенова (Москва)
В. В. Симерзин (Самара)
О. Г. Смоленская (Екатеринбург)
Т. В. Тюрина (Санкт-Петербург)
К. Ховинг (Нидерланды)
Л. А. Хаишева (Ростов-на-Дону)
С. В. Шалаев (Тюмень)
С. В. Шлык (Ростов-на-Дону)
С. С. Якушин (Рязань)

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

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

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

Правила для авторов: www.noatero.ru

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

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77–39935 от 20.05.2010

Периодичность – 4 раза в год. Тираж – 5000 экземпляров

Все права защищены. © 2010 «ПатиСС»

ISSN 2219-8202

ISSN 2219–8202

Journal of ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDAEMIAS (JAD)

www.noatero.ru

Official Journal of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS)
Founded in 2010
Subscription index 90913
The Journal is included in the List of scientific journals and publications of the Higher Attestation Commission (VAK)

№ 4 (29) 2017

Editor-in-Chief

V. V. Kukharchuk (Moscow)

Deputy Editors

Y. P. Nikitin (Novosibirsk)

V. N. Smirnov (Moscow)

Senior Editors

G. G. Arabidze (Moscow)

A. A. Lyakishev (Moscow)

E. V. Merkulov (Moscow)

Executive Secretary

N. B. Gornyakova (Moscow)

Associate Editors

S. A. Boytsov (Moscow)
M. G. Bubnova (Moscow)
I. E. Chazova (Moscow)
M. V. Ezhov (Moscow)
N. A. Gratsiansky (Moscow)
Y. A. Karpov (Moscow)
G. A. Konovalov (Moscow)
V. O. Konstantinov (Saint Petersburg)
P. J. Lansberg (Netherlands)
A. I. Martynov (Moscow)
S. N. Pokrovskii (Moscow)
A. N. Samko (Moscow)
I. V. Sergienko (Moscow)
V. V. Skibitskii (Krasnodar)

Editorial Board

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

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

Publishing house:
OOO «PatiSS»
Tel: +7 (499) 372–51–82
e-mail: info@patiss.ru

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

Instructions for Authors: www.noatero.ru

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

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

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

The periodicity is 4 issues per year. The circulation is 5 000 copies

All rights reserved. © 2010 «PatiSS»

Содержание

Передовая статья

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
М. В. Ежов, С. А. Близнюк, И. А. Алексеева, В. А. Выгодин 5

Обзоры

Лечение и вторичная профилактика стабильной ишемической болезни сердца
В. П. Лупанов 18

Коррекция дислипидемии при хронических формах ИБС: обзор международных рекомендаций
И. В. Самородская 24

Анализ результатов исследования ACCORD Lipid. Положительное влияние комбинированной терапии статина и фенофибрата у больных сахарным диабетом 2 типа
Н. Б. Горнякова, И. В. Сергиенко 34

Оригинальные статьи

Оценка сократительной функции миокарда левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после проведения мануальной тромбоэкстракции: результаты трехлетнего наблюдения
А. С. Терещенко, Г. К. Арутюнян, Е. В. Меркулов, Д. М. Кайралиев, А. Э. Гроссман, А. Н. Самко 40

Взаимосвязь полиморфизмов генов ace, adra2b, adrb1, mthfr и enos, ассоциированных с артериальной гипертензией, и нарушений липидного обмена
Т. А. Мулерова, А. А. Кузьмина, В. Н. Максимов, М. И. Воевода, М. Ю. Огарков 49

Разработка калькулятора для лабораторной диагностики риска развития коронарного атеросклероза
Е. В. Каштанова, Я. В. Полонская, И. Н. Яковина, Н. А. Баннова, Ю. И. Рагино 62

Поздравления

К 85-летию Давида Меерович Аронова 69
К 80-летию Анатолия Александровича Лякишева 71
К 60-летию Михаила Ивановича Воеводы 73
К 75-летию Василия Васильевича Симерзина 75

Колонка редакции

Обоснование нового целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Позиция экспертов НОА 77

Новости

Отчет о X ежегодной научно-практической конференции НОА 80

Правила для авторов 81

Contents

Lead article

Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study)
M. V. Ezhov, S. A. Bliznyuk, I. A. Alekseeva, V. A. Vygodin 5

Review

Treatment and secondary prevention of stable ischemic heart disease
V. P. Lupanov 18

Management of Dyslipidemia for chronic forms of coronary artery disease: a review of Guidelines
I. V. Samorodskaya 24

Analysis of the results of the ACCORD Lipid study. The positive effect of combined therapy of statin and fenofibrate in patients with type 2 diabetes mellitus
N. B. Gornyakova, I. V. Sergienko 34

Original articles

Assessment of myocardial contractile function of left ventricle in patients with STEMI after use of manual thrombus aspiration: results of three years of observation
A. S. Tereshchenko, G. K. Arutyunyan, E. V. Merkulov, D. M. Kayraliev, A. E. Grossman, A. N. Samko 40

Relationship of polymorphisms of ace, adra2b, adrb1 and enos genes associated with arterial hypertension and lipid metabolism disorders
T. A. Mulerova, A. A. Kuzmina, V. N. Maksimov, M. I. Voevoda, M. Y. Ogarkov 49

Development of a calculator for laboratory diagnosis of the risk assessment of coronary atherosclerosis
E. V. Kashtanov, Ya. V. Polonskaya, I. N. Yakovina, N. A. Bannova, Yu. I. Ragino 62

Congratulations

Celebrating the 85th birth anniversary of D. M. Aronov 69

Celebrating the 80th birth anniversary of A. A. Lyakishev 71

Celebrating the 60th birth anniversary of M. I. Voevoda 73

Celebrating the 75th birth anniversary of V. V. Simerzin 75

Editorial

Rationale new target level of low density lipoprotein cholesterol in Russian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemias for the prevention and treatment of atherosclerosis. Position of RNAS experts 77

News

Report on the X Annual RNAS Scientific Coference 80

Instructions for authors 81

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

М.В. Ежов[1], С.А. Близнюк[1], И.А. Алексеева[1], В.А Выгодин[2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, Москва
[2] Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва

Абстракт

Цель. *Оценить распространенность первичной гиперхолестеринемии на амбулаторном уровне и частоту назначения статинов с достижением целевого уровня общего холестерина (ОХС) в различных округах Российской Федерации.*

Материал и методы. *В исследование включались лица старше 30 лет, обратившиеся к участковым терапевтам или кардиологам по различным причинам в течение одного месяца 2016 года. Определение уровня ОХС проводилось при помощи портативного фотометрического анализатора крови. Каждому участнику было проведено стандартное обследование, включающее оценку факторов риска атеросклероза, сердечно-сосудистого заболевания, стратификацию риска по шкале SCORE.*

Результаты. *В окончательный анализ вошли 18489 пациентов (60% женщины, средний возраст составил 60 лет). Отмечена высокая частота артериальной гипертонии (90%) и гиперхолестеринемии (84%), при среднем уровне ОХС 6,2 ммоль/л. Частота тяжелой гиперхолестеринемии (более 8 ммоль/л) составила 5,6%. В 30% случаев зарегистрированы такие факторы риска, как сахарный диабет и курение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее эквиваленты определены у 65% участников исследования. Частота применения статинов составила 32% и находится в обратной зависимости от категории сердечно-сосудистого риска, достигая максимума в 42% при очень высоком риске, при этом частота достижения целевого уровня ОХС менее 4,5 и 4,0 ммоль/л у пациентов высокого и очень высокого риска равна 5,0 и 5,7% соответственно. Среди лиц с ИБС, а также после перенесенного инсульта частота применения статинов колеблется в интервале 50–60% с достижением целевого уровня ОХС менее 4,0 ммоль/л лишь в 4,0–11,4% случаев.*

Заключение. *Независимо от федерального округа РФ в амбулаторной практике характерна очень высокая частота гиперхолестеринемии и артериальной гипертонии (более 80%). Несмотря на сердечно-сосудистый риск, лишь около 40–60% пациентов принимают статины. Частота достижения целевого уровня общего холестерина при сердечно-сосудистых заболеваниях не превышает 12%.*

Ключевые слова: *гиперхолестеринемия, амбулаторная практика, общий холестерин, сердечно-сосудистый риск, розувастатин, статины.*

Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study)

M. V. Ezhov[1], S. A. Bliznyuk[1], I. A. Alekseeva[1], V. A. Vygodin[2]

[1] National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

[2] National Medical Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Aim. *To estimate the prevalence of primary hypercholesterolemia at the outpatient level and the frequency of prescribing statins with the achievement of the target level of total cholesterol (TC) in various districts of the Russian Federation.*

Material and methods. *The study involved persons over 30 years old who referred to general practitioners or cardiologists for various reasons within one month of 2016. The measurement of TC level was performed using a portable photometric blood analyzer. A standard survey was conducted for each participant, including an assessment of the atherosclerosis risk factors, cardiovascular disease presence, and SCORE risk stratification.*

Results. *The final analysis included 18489 patients (60% of women, mean age 60 years). A high incidence of hypertension (90%) and hypercholesterolemia (84%) was noted, with an average TC level of 6.2 mmol/L. The incidence of severe hypercholesterolemia (> 8 mmol/L) was 5.6%. In 30% of cases, risk factors such as diabetes and smoking have been documented. Coronary heart disease (CHD) and its equivalents were defined in 65% of study participants. The rate of statin use is 32% and was inversely related to the cardiovascular risk category, reaching a maximum of 42% at a very high risk. The frequency of achieving a target TC level less than 4.5 and 4.0 mmol/L in patients with high and very-high risk was 5.0% and 5.7% respectively. In those with CHD, and also after a stroke, the frequency of statin use varied in the range of 50–60% with the achievement of target TC level in 4.0–11.4% of cases.*

The conclusion. *Regardless of the federal district of the Russian Federation, there is high prevalence of hypercholesterolemia and arterial hypertension in out-patient practice. Despite the high cardiovascular risk, only 40–60% of patients are on statins. The frequency of achieving the target level of total cholesterol in patients with cardiovascular disease is below 12%.*

Keywords: *hypercholesterolemia, outpatients, total cholesterol, cardiovascular risk, rosuvastatin, statins.*

Введение

В течение последних десятилетий Россия занимает лидирующее положение по уровню сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанной с ними смертности [1]. Одним из ведущих факторов риска развития ССЗ является гиперлипидемия [2]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, включившего 13 областей из различных регионов российской Федерации, до 60% мужчин и женщин в Российской популяции имеют гиперхолестеринемию (холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) более 3 ммоль/л или общий холестерин (ОХС) более 5 ммоль/л) [3]. Диагностика и лечение гиперлипидемии с целью снижения сердечно-сосудистого риска представляются одними из наиболее важных направлений в деятельности врачей амбулаторного звена. В соответствии с европейскими (2016) рекомендациями исследование уровня холестерина показано всем пациентам с установленным ССЗ атеросклеротического генеза, артериальной гипертонией (АГ), сахарным диабетом (СД) [4]. Для оценки абсолютного риска развития ССЗ в шкале SCORE рекомендуется использовать уровень общего холестерина (класс рекомендаций I). При этом, по данным последних регистров, обращает на себя внимание невысокая частота оценки уровня ОХС в амбулаторно-поликлинических условиях, даже в случае когда у пациентов диагностированы АГ и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС) [5]. Крайне низкая частота наличия в амбулаторных картах диагноза «гиперлипидемия» также свидетельствует о недостаточном внимании со стороны врачей амбулаторного звена к проблеме нарушения липидного обмена и его влиянию на прогноз пациента. В большинстве случаев гиперлипидемия выявляется у лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском,

при этом гиполипидемическая терапия с применением статинов назначается менее чем в 30% случаев [5–7]. Среди назначений статинов, в частности розувастатина, превалируют минимальные дозировки, неадекватные для достижения цели гиполипидемической терапии [6, 7]. Исследование АЙСБЕРГ было спланировано с целью оценки распространенности первичной гиперхолестеринемии на амбулаторном уровне и частоты назначения статинов с достижением целевого уровня ОХС в различных округах Российской Федерации.

Материал и методы

После обсуждения с врачом целей и задач исследования пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование включали взрослых лиц старше 30 лет, имеющих АГ, СД и/или ИБС. Критерии невключения: гипотиреоз, декомпенсация СД, хроническая почечная недостаточность, нарушение функции печени.

Исследование проводилось в 142 населенных пунктах из 8 федеральных округов РФ (Центральный, Северо-Западный, Южный, Уральский, Сибирский, Приволжский и Дальневосточный, Северо-Кавказский) с участием 907 врачей (см. приложение).

Врачи поликлиник (терапевты и кардиологи) перед началом исследования получили инструкции, анкеты для заполнения, портативный биохимический анализатор крови EasyTouch® (Тайвань) и тест-полоски для определения уровня ОХС. Каждому участнику было проведено стандартное обследование, включающее оценку таких факторов риска, как возраст, АГ, СД, курение, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, определение уровня ОХС с последующей стратификацией риска по SCORE (для пациентов без ССЗ). Гиперхолестеринемией считали состояние, при котором уровень ОХС превышал 5,0 ммоль/л. АГ считалась доказанной, если: а) больной принимал антигипертензивные препараты; б) у больного при повторных измерениях фиксировали стойкое повышение АД (более 140/90 мм рт. ст.) и/или были изменения со стороны органов-мишеней. Статус курения оценивали следующим образом: 1 – никогда не курившие, 2 – курение в прошлом и 3 – курение в настоящее время, не менее 5, лет более 10 сигарет в день. Семейный анамнез по ССЗ считался отягощенным при указании на инфаркт миокарда, инсульт, внезапную смерть у родственников первой линии до 55 лет для мужчин и 65 лет для женщин. Всем больным определяли индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела в кг к росту, выраженному в м^2. Ожирением считали при ИМТ более 30 кг/м^2. Портативный фотометрический анализатор EasyTouch® позволял в течение 3 мин. определять уровень ОХС. Капля капиллярной крови из пальца наносилась непосредственно на тест-полоску вне прибора, что позволяло его использовать в кабинете врача.

Компьютерный анализ результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для количественных показателей, измеренных по интервальной шкале (таких, например, как возраст пациентов, уровень холестерина и т. п.), рассчитывали средние арифметические значения (Mean = M), средние квадратические отклонения (SD). Для бинарных показателей, имеющих только два значения (таких, например, как наличие/отсутствие гиперхолестеринемии, диабета и т. п.), а также для порядковых показателей, измеряемых по ранговым шкалам, определяли частоту выявления показателя в процентах или соответствующую частоту регистрации разных ранговых оценок показателя. При анализе межгрупповых различий для всех количественных показателей, а также для ряда показателей, оцененных по ранговой шкале, рассчитываются значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок. В случае бинарных показателей статистическая значимость различий между частотами выявления некоторого фактора в двух сравниваемых группах пациентов оценивается также по t-критерию Стьюдента, однако с учетом «нормализующего» арксинус-преобразования Фишера для двух частот.

Для одновременного сравнения нескольких (т. е. больше чем двух) групп пациентов по частотным распределениям бинарного, рангового или номинально распределенного показателя в исследовании применяли анализ таблиц сопряженности.

Результаты исследования

В исследование было включено 21 568 человека. В окончательный анализ вошли 18 489 пациентов в связи с тем что некорректно заполненными были 3080 анкет (14%). В табл. 1 представлены общие характеристики основной когорты. Примерно 60% исследованных были женщины, средний возраст составил 60 лет. Обращает внимание высокая частота АГ (90%) и гиперхолестеринемии (84%) при среднем уровне ОХС 6,2 ммоль/л. Частота тяжелой гиперхолестеринемии (более 8 ммоль/л) среди участников исследования составила 5,6%. В 30% случаев зарегистрированы такие факторы риска, как СД и курение. Треть пациентов на момент включения принимала статины, однако целевой уровень ОХС в большинстве случаев достигнут не был. ИБС и ее эквиваленты определены у 65% участников исследования, инфаркт миокарда был документирован у 17%, а инсульт – у 11% больных. Операции реваскуляризации миокарда перенесли 13% участников исследования. Каждый четвертый обратившийся в поликлинику имел низкий и умеренный риск в соответствии со шкалой SCORE, в 9% случаев риск сердечно-сосудистых осложнений был расценен как высокий. Между регионами РФ

Таблица 1. Общая характеристика 18489 пациентов

Изучаемый показатель	M + SD для количественных, % для бинарных
Мужчины/женщины	43/57%
Возраст	59 + 10 лет
Возраст > 60 лет	43,6%
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 + 1,3
Гиперхолестеринемия (> 5 ммоль/л)	84%
Общий холестерин > 8 ммоль/л	5,6%
Сахарный диабет 2 типа	29,3%
Артериальная гипертония	90%
Курение в настоящее время	29,6%
Курение в прошлом	10,4%
Семейный анамнез по ССЗ	42%
ИБС	45,5%
Стенокардия	44%
Инфаркт миокарда в анамнезе	17%
ЧКВ в анамнезе	8,8%
АКШ в анамнезе	4,4%
Инсульт в анамнезе	10,6%
Низкий риск SCORE	10%
Умеренный риск SCORE	16%
Высокий риск SCORE	9%
Очень высокий риск	65%
Прием статинов	32%

Примечание: АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

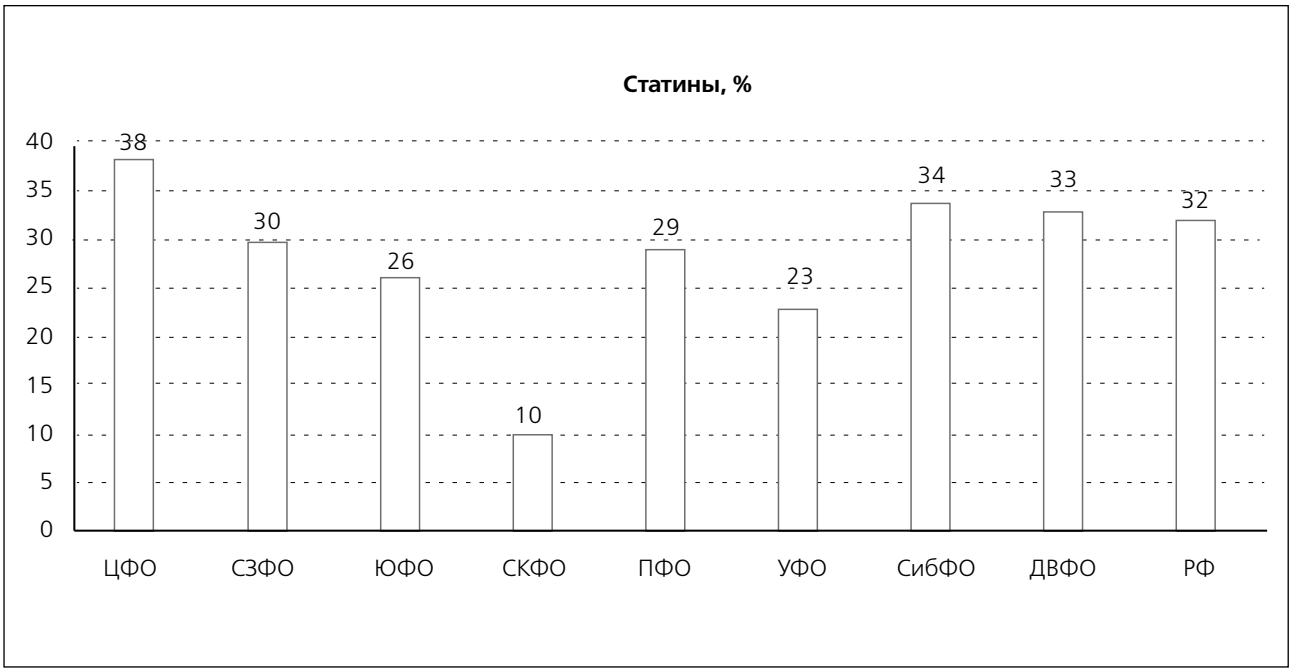
существенных отклонений от характеристик общей когорты больных не отмечено, свидетельствует в целом об однородности включенных лиц независимо от федерального округа. Выявлены некоторые отличия в распределении основных факторов риска и частоте назначения статинов (рис. 1). Частота применения статинов составляет 32% и находится в обратной зависимости от категории сердечно-сосудистого риска, достигая максимума в 42% при очень высоком риске, при этом частота достижения целевого уровня ОХС менее 4,5 и 4,0 ммоль/л у пациентов высокого и очень высокого риска равна 5,0 и 5,7% соответственно (рис. 2). Среди лиц с ССЗ, а именно с ИБС и ее различными формами, а также после перенесенного инсульта, частота применения статинов колеблется в интервале 50–60% с достижением целевого уровня ОХС менее 4,0 ммоль/л лишь в 4,0–11,4% случаев (рис. 3).

Обсуждение результатов

Высокая распространенность гиперхолестеринемии является одной из причин высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России. Среди 18489 пациентов – участников нашего исследования частота гиперхолестеринемии превышала 80% независимо от федерального округа. Наши данные согласуются с результатами исследования АРГО, включившего 18273 пациентов также из различных федеральных округов. Гиперхолестеринемия выявлена у 81,3% женщин и 78,9% мужчин. Во всех федеральных округах уровень ОХС пациентов был существенно выше целевого и колебался от 5,82 до 6,10 ммоль/л, при этом статины были назначены лишь половине пациентов [7]. Очень важно, что два крупных исследования, выполненных в разное время (2013 и 2016 годы), продемонстрировали сопоставимые данные.

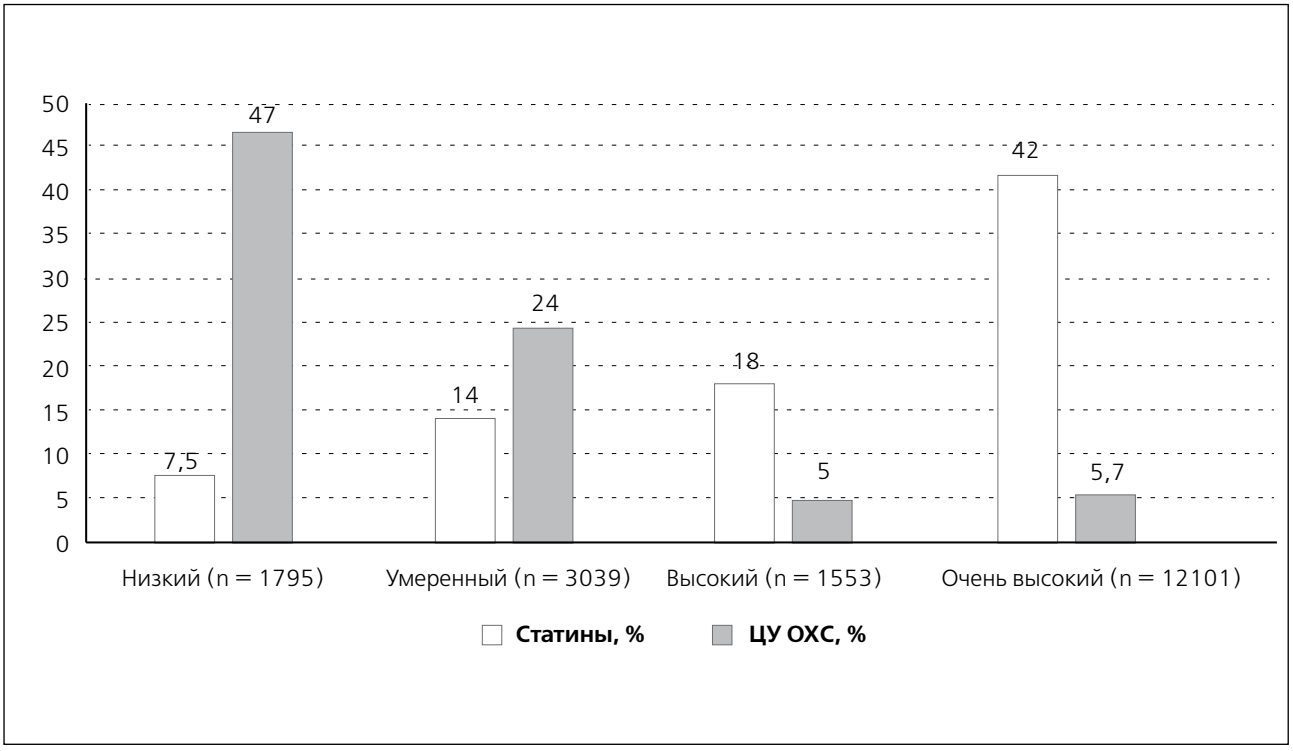
Необходимо развивать скрининг на ОХС на уровне популяции. Усилия врачей практического звена должны быть направлены на выявление больных с гиперлипидемией при первичном приеме с помощью обязательного анализа крови. При наличии повышенного ОХС в рамках первичной профилактики необходимо провести оценку по шкале SCORE. Если риск расценивается как высокий и очень высокий,

Рис. 1. Частота назначения статинов при амбулаторных визитах по округам и в целом в стране



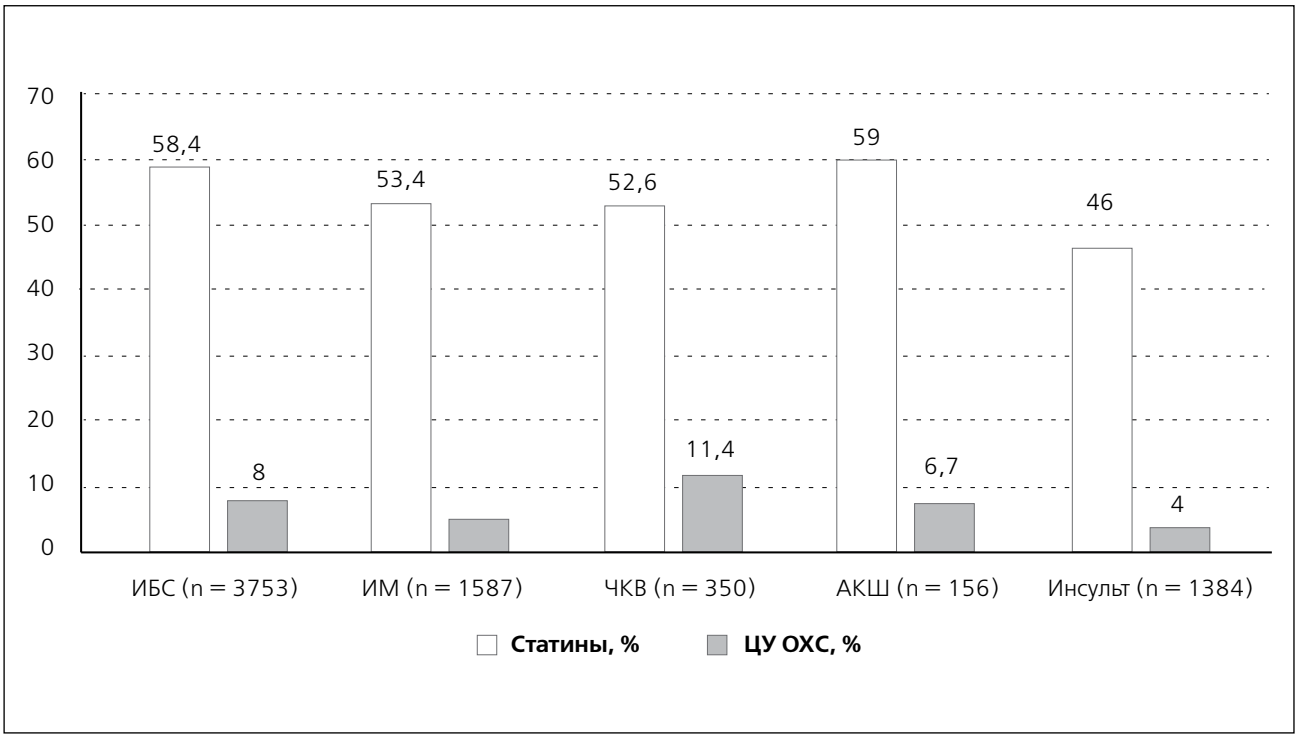
Примечание: РФ – Российская Федерация. ФО – федеральные округа: ЦФО – Центральный, СЗФО – Северо-Западный, ЮФО – Южный, СКФО – Северо-Кавказский, ПФО – Приволжский, УФО – Уральский, СибФО – Сибирский, ДВФО – Дальневосточный.

Рис. 2. Частота назначения статинов и достижения целевого уровня общего холестерина у больных различного сердечно-сосудистого риска (N = 18 489)



Примечание: ЦУ ОХС – целевой уровень общего холестерина.

Рис. 3. Частота назначения статинов и достижения целевого уровня общего холестерина при сердечно-сосудистых заболеваниях (N=18 489)



Примечание: АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЦУ ОХС – целевой уровень общего холестерина, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

необходимо немедленно инициировать терапию статинами. В отсутствие возможности определения концентрации ХС ЛНП врач общей практики может использовать уровень ОХС, инициировать терапию статинами, в последующем обеспечивая контроль ее эффективности и безопасности. Для быстрого достижения целевого уровня ХС ЛНП и ОХС следует использовать розувастатин и аторвастатин в оптимальных, максимально переносимых дозах.

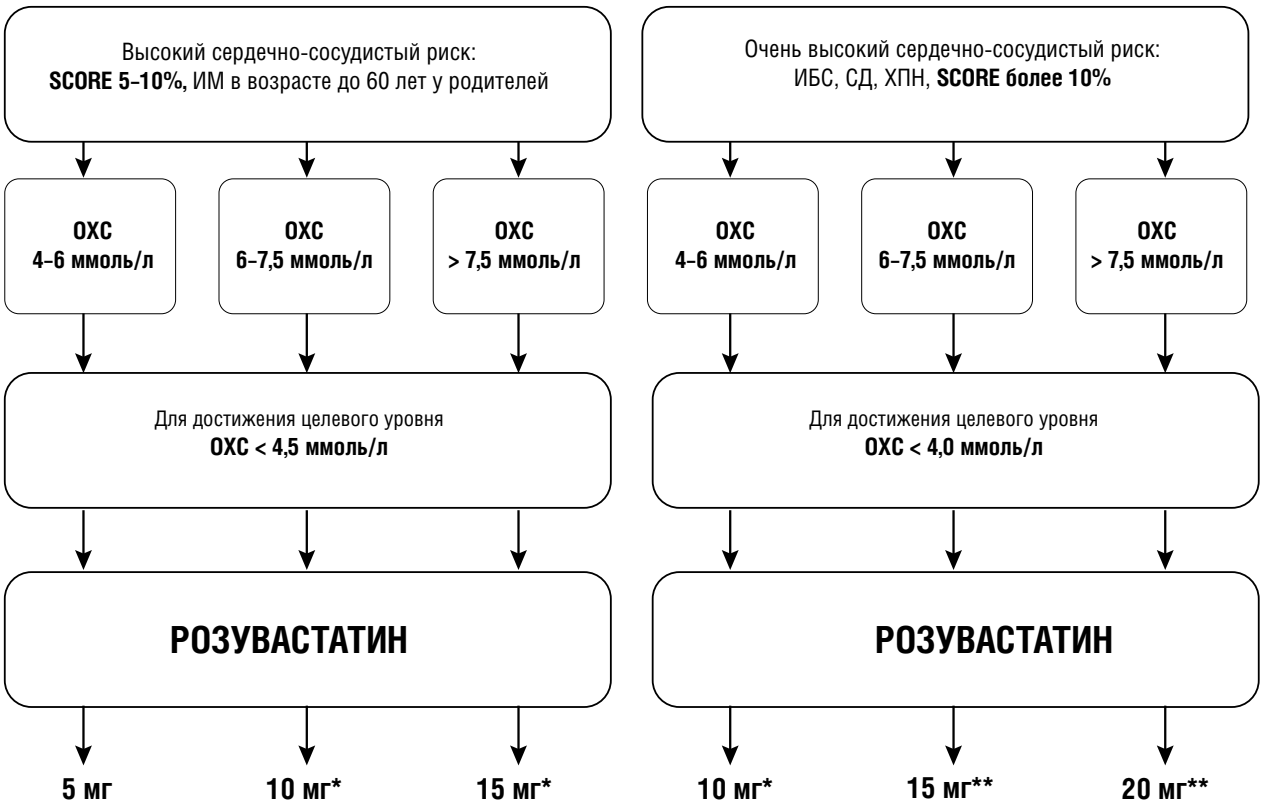
Результаты исследования АЙСБЕРГ свидетельствуют, что за последние 10 лет после публикации первого регистрового исследования ОСКАР ситуация с назначением статинов в Российской популяции существенно улучшилась, однако далека от идеальной. В начале XXI века частота применения статинов у больных с очень высоким риском ССЗ в нашей стране была около 6% [8]. В рамках исследования АЙСБЕРГ среди амбулаторных пациентов треть находилась на терапии статинами, а среди лиц с верифицированными ССЗ – 50–60% в зависимости от типа перенесенного в прошлом сердечно-сосудистого осложнения. Лица с операциями реваскуляризации миокарда лучше придерживались терапии статинами.

В рамках исследования АЙСБЕРГ 6% пациентов из амбулаторной практики имели уровень ОХС выше 8 ммоль/л, т.е. тяжелую гиперхолестеринемию. По данным американского консорциума, среди более 20 000 лиц взрослого населения США частота тяжелой (severe) гиперхолестеринемии составила 7% [9]. В таких случаях необходимо применить критерии диагностики гетерозиготной СГХС [10]. При верификации диагноза «СГХС» больной должен быть поставлен на учет, направлен в липидный центр или кабинет [11]. В недавно представленном анализе одномоментного наблюдательного исследования DYSIS (Dyslipidemia International Study), выполненного в 29 европейских странах и включившего 54 811 амбулаторных пациентов, находящихся на терапии статинами, 15% участников расценили как имеющих возможную СГХС и 1,1% как вероятную. Максимальное количество лиц с вероятной СГХС отмечено в Египте (5,4%), балтийских странах (4,2%), России (3,2%) и Словении (3,1%) [12].

Отсутствие знаний о распространенности СГХС, а также проблема ее несвоевременной диагностики и лечения актуальна во всем мире. Средний уровень ОХС среди участников нашего регистра – 6,2 ммоль/л. Важно отметить, что врачи – участники регистра могли выполнить быструю диагностику гиперхолестеринемии или оценить возможность достижения целевого уровня ОХС среди участников регистра.

Больному должны быть даны соответствующие рекомендации по изменению образа жизни, информация о медикаментозных и немедикаментозных возможностях лечения, а также о возможности проведения генетического анализа как для больного, так и для родственников в рамках

Рис. 4. Алгоритм назначения розувастатина 5–20 мг пациентам без гиполипидемической терапии в анамнезе



*Примечание: * 5 мг, если < 65 лет; ** 10 мг, если > 65 лет*

каскадного скрининга. Своевременная диагностика СГХС позволяет вовремя начать адекватное лечение, снизить риск сердечно-сосудистых осложнений на 30% [13]. Создание единого всероссийского регистра больных СГХС является важным этапом на пути борьбы с заболеванием [14]. В настоящее время регистр интегрирован в ряд международных проектов, включая EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration [15].

Скоординированная работа медицинских центров в нашей стране позволит разработать и внедрить в общемедицинскую практику эффективные меры диагностики и лечения данного заболевания. С целью улучшения маршрутизации, диагностики и лечения СГХС НОА были разработаны и опубликованы рекомендации по диагностике и лечению СГХС [10], методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ [11]. Однако эти рекомендации требуют дальнейшего внедрения в сфере здравоохранения, для чего требуется поддержка органов государственной власти. Важным аспектом является перенесение кода I78 для различных форм СГХС из эндокринных заболеваний в перечень кардиологической нозологии; раннее выявление близких родственников, в первую очередь детей, с СГХС; маршрутизация пациентов с выявленной при диспансеризации дислипидемией в липидные центры (кабинеты), сформированные на базе имеющихся лечебно-профилактических учреждений. К сожалению, в настоящее время пациенты с ГЛП не включаются в клинико-статистическую группу по кардиологии. Лица с СГХС относятся к эндокринологии как пациенты с нарушением обмена веществ. Это существенно затрудняет возможности их учета, а также обеспечение своевременным лечением.

Необходимо развивать скрининг на ОХС на уровне популяции. Усилия врачей практического звена должны быть направлены на выявление больных с гиперлипидемией при первичном приеме с помощью обязательного анализа крови. При наличии повышенного ОХС в рамках первичной профилактики необходимо провести оценку по шкале SCORE. При ОХС выше 8 ммоль/л и отсутствии причин вторичной дислипидемии, требующих коррекции, а также верифицированных ССЗ риск следует расценивать как высокий, но главное, врач-терапевт должен в таком случае

заподозрить диагноз, уточнить семейный анамнез, провести осмотр пациента для исключения сухожильных ксантом, липидной дуги роговицы, применить голландские критерии диагностики СГХС. Если риск расценивается как высокий и очень высокий, необходимо немедленно инициировать терапию статинами, в последующем обеспечивая контроль ее эффективности и безопасности. Для быстрого достижения целевого уровня ХС ЛНП и ОХС следует использовать розувастатин и аторвастатин в оптимальных, максимально переносимых дозах. На примере розувастатина нами предложен алгоритм применения статина в зависимости от исходного уровня ОХС и категории риска (рис. 4).

Международное многоцентровое исследование PURE доказало, что высокие показатели смертности от болезней системы кровообращения в странах с низким уровнем дохода на душу населения связаны с недостатком применения основных классов препаратов, включая статины [16]. Увеличение доступности статинов в нашей стране может быть обусловлено широким внедрением недорогих надежных воспроизведенных (генерических) лекарств. Например, розувастатин Роксера®, который имеет доказанную эффективность и безопасность. В международном исследовании РОЗУ-ПАЗ 66,7% пациентов высокого и 55,7% очень высокого риска достигли целевых значений ХС ЛНП, что является гарантией результата и продления жизни пациентов с ССЗ [17].

Заключение

Независимо от федерального округа РФ в амбулаторной практике среди участников исследования АЙСБЕРГ отмечена очень высокая частота гиперхолестеринемии и артериальной гипертонии (более 80% для каждого из факторов риска). Более 60% участников исследования относятся к категории очень высокого риска за счет наличия ИБС, ее эквивалентов или в соответствии со шкалой SCORE. Частота тяжелой гиперхолестеринемии (более 8 ммоль/л) в амбулаторной практике среди участников исследования АЙСБЕРГ составила 5,6%. В 2016 году частота назначения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации составляет 32%. Среди лиц высокого и очень высокого риска частота достижения целевого уровня общего холестерина в амбулаторно-поликлинической практике в Российской Федерации не превышает 12%.

Конфликт интересов

Помощь в проведении исследования и публикации статьи оказана компанией KRKA, что никоим образом не повлияло на мнение авторов.

Список литературы

1. *Shalnova SA, Conradi AO, Karpov YuA, Kontsevaya AV, Deyev AD, Kapustina AV, Khudyakov MB. Shlyakhto YeV, Boytsov SA. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 regions of the Russian Federation, participating in the study "Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia". Russian Journal of Cardiology 2012;5:6-11. Russian (Шальнова СА, Конради АО, Карпов ЮА, Концевая АВ, Деев АД, Капустина АВ, Худяков М.Б., Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология Сердечно-сосудистые заболевания в разных регионах России». Российский кардиологический журнал, 2012, 5: 6-11).*
2. *Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-952.*
3. *Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, Evstifeeva SE, Artamonova GV, Gatagonova TM, Grinshtein Yu.I., Duplyakov DV, Efanov AYu, Zhernakova YuV, Il'in VA, Libis RA, Minakov AV, Nevzorova VA, Nedogoda SV, Romanchuk SA, Rotary OP, Trubacheva IA, Shlyakhto EV, Boytsov SA. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). Prophylactic medicine. 2016; 19 (1): 15-23. Russian (Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, Перова НВ, Гомыранова НВ, Литинская ОА, Евстифеева СЕ, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Гринштейн ЮИ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Либис РА, Минаков АВ, Невзорова ВА, Недогода СВ, Романчук СА, Ротарь ОП, Трубачева ИА, Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15-23).*
4. *Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058.*

5. *Zagrebelnyi AV, Martsevich SYu, Lukyanov MM, Vorobyev AN, Moseichuk KA, Yakushin SS, Ershova AI, Boytsov SA. Quality of lipid-lowering therapy in outpatient practice: RECVASA Register data. Prophylactic medicine. 2016;19(1): 9-14. Russian (Загребельный АВ, Марцевич СЮ, Лукьянов ММ, Воробьев АН, Мосейчук КА, Якушин СС, Ершова АИ, Бойцов СА. Качество гиполипидемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: данные регистра РЕКВАЗА. Профилактическая медицина. 2016;19(1):24-30).*
6. *Martsevich SYu, Gaisenok OV, Tripkosh SG, Lukina YuV, Zagrebelnyi AV. Real practice of statins use and its dependence on follow-up in the specialized medical centre in patients with high cardiovascular risk (according to the PROFILE register) Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2013;9(4):362-367. Russian (Марцевич СЮ, Гайсенок ОВ, Трипкош СГ, Лукина ЮВ, Загребельный АВ. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(4):362-7).*
7. *Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, Vygodin VA, Shuraev A.Yu., Tkacheva ON, Lishuta AS. Analysis of prevalence of HCV in outpatient practice (According to ARGO research): Part 1. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2015;11(3):253-60. Russian (Ахмеджанов НМ, Небиеридзе ДВ, Сафарян АС, Выгодин ВА, Шураев АЮ, Ткачева ОН, Лишута АС. Анализ распространенности ГХС в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть 1. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):253-60).*
8. *Shalnova SA, Deev AD. OSCAR Study lessons – "EpidemiOlogy and treatment of high-riSk patients in real-world ClinicAl pRactice, 2005-2006" Cardiovascular Therapy and Prevention 2007;6(1):47-53. Russian (Шальнова СА, Деев АД. «Уроки исследования ОСКАР – Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике. 2005–2006 гг.». Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(1):47-53).*
9. *Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, van Leeuwen EM, Natarajan P, Emdin CA, Bick AG, Morrison AC, Brody JA, Gupta N, Nomura A, Kessler T, Duga S, Bis JC, van Duijn CM, Cupples LA, Psaty B, Rader DJ, Danesh J, Schunkert H, McPherson R, Farrall M, Watkins H, Lander E, Wilson JG, Correa A, Boerwinkle E, Merlini PA, Ardissino D, Salebeen D, Gabriel S, Kathiresan S. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2016;67:2578-89.*
10. *Ezhov MV, Sergienko, IV, Rozhkova TV, Kukharchuk VV, Konovalov GA, Bazhan SS, Meshkov AN, Ershova AI, Gurevich VS, Konstantinov VO, Sokolov AA, Shcherbakova M.Yu., Leont'eva IV, Voevoda MI, Shaposhnik II. Russian recommendations on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2016,4(25):21-9. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Рожкова ТВ, Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Бажан СС, Мешков АН, Ершова АИ, Гуревич ВС, Константинов ВО, Соколов АА, Щербакова МЮ.,Леонтьева ИВ, Воевода МИ, Шапошник ИИ. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4(25):21-9).*
11. *Sokolov AA, Alexandrova OYu, Kashtalap VV, Barbarash OL, Ezhov MV. Methodical recommendations on the organization of medical care for patients with hereditary atherogenic disorders of lipid metabolism in the subjects of the Russian Federation. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2016;4(25):14-20. Russian (Соколов АА, Александрова ОЮ, Кашталап ВВ, Барбараш ОЛ, Ежов МВ. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4(25):14-20).*
12. *Catapano AL, Lautsch D, Tokgözoglu L, Ferrieres J, Horack M, Farnier M, Toth PP, Brudi P, Tomassini JE, Ambegaonkar B, Gitt AK. Prevalence of potential familial hypercholesteremia (FH) in 54,811 statin-treated patients in clinical practice. Atherosclerosis. 2016;252:1-8.*
13. *Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJ, Hutten BA. Statins in Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Coronary Artery Disease and All-Cause Mortality. J Am Coll Cardiol. 2016;68:252-60.*
14. *Ezhov MV, Sergienko IV, Duplyakov DV, Abashina OE, Kachkovsky MA, Shaposhnik II, Genkel VV, Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Tregubov AV, Konovalova TV, Muzalevskaya MV, Voevoda MI, Bazhan SS, Makarenkova KV, Timoschenko OV, Ragino YuI, Urvantseva IA, Kozhokar KG, Sokolov AA, Boeva OI, Bolotova EV, Kushnaryova YuB, Kuznetsova TYu, Korneva VA, Bogdanov DYu, Chichina EE, Soloviev VM, Smolenskaya OG, Galyavich AS, Safarova MS, Popova AB, Malakhov VV, Ansheles AA, Nozadze DN, Semenova AE, Rozhkova TA, Solovyeva EYu, Gornyakova NB, Karpov YuA, Kukharchuk VV. Results of the Russian research program on the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017;2(27):5-15. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Дупляков ДВ, Абашина ОЕ, Качковский МА, Шапошник ИИ, Генкель ВВ, Гуревич ВС, Уразгильдеева СА, Трегубов АВ, Коновалова ТВ, Музалевская МВ, Воевода МИ, Бажан СС, Макаренкова КВ, Тимощенко ОВ, Рагино ЮИ, Урванцева ИА, Кожокарь КГ, Соколов АА, Боева ОИ, Болотова ЕВ, Кушнарёва ЮБ, Кузнецова ТЮ, Корнева ВА, Богданов ДЮ, Чичина ЕЕ, Соловьев ВМ, Смоленская ОГ, Галявич АС, Сафарова МС, Попова АБ, Малахов ВВ, Аншелес АА, Нозадзе ДН, Семенова АЕ, Рожкова ТА, Соловьева ЕЮ, Горнякова НБ, Карпов ЮА, Кухарчук ВВ. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;2(27):5-15).*

15. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration, Vallejo-Vaz AJ, Akram A, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Watts GF, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P, Raal FJ, Santos RD, Soran H, Freiberger T, Abifadel M, Aguilar-Salinas CA, Alnouri F, Alonso R, Al-Rasadi K, Banach M, Bogsrud MP, Bourbon M, Bruckert E, Car J, Ceska R, Corral P, Descamps O, Dieplinger H, Do CT, Durst R, Ezhov MV, Fras Z, Gaita D, Gaspar IM, Genest J, Harada-Shiba M, Jiang L, Kayikcioglu M, Lam CS, Latkovskis G, Laufs U, Liberopoulos E, Lin J, Lin N, Maher V, Majano N, Marais AD, März W, Mirrakhimov E, Miserez AR, Mitchenko O, Nawawi H, Nilsson L, Nordestgaard BG, Paragh G, Petrulioniene Z, Pojskic B, Reiner Ž, Sahebkar A, Santos LE, Schunkert H, Shehab A, Slimane MN, Stoll M, Su TC, Susekov A, Tilney M, Tomlinson B, Tselepis AD, Vohnout B, Widén E, Yamashita S, Catapano AL, Ray KK. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: Rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. Atheroscler Suppl. 2016;22:1-32.

16. Khatib R, McKee M, Shannon H, Chow C, Rangarajan S, Teo K, Wei L, Mony P, Mohan V, Gupta R, Kumar R, Vijayakumar K, Lear SA, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F, Yusoff K, Ismail N, Kazmi K, Rahman O, Rosengren A, Monsef N, Kelishadi R, Kruger A, Puoane T, Szuba A, Chifamba J, Temizhan A, Dagenais G, Gafni A, Yusuf S; PURE study investigators. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. Lancet. 2016;387(10013):61-9.

17. Smrekar J. The efficacy and safety of rosuwastatin dose titration in the treatment of patients with hyperlipidemia (ROSU-PATH). Statistical analysis report. Data on file, d. d., Novo mesto, 2015.

Приложение 1.
Врачи-участники исследования

Алтайский край: Мухаева Е.Г., Берестенникова Ю.В., Бобина Э.Ф., Гладышева П.И., Грачева С.В., Колясев И.Н., Кутякова Н.М., Кучина Н.В., Лелесникова Е.В., Ломакина О.В., Отт А.В., Устинова А.С., Цаценко Я.В., Соловьева Т.И.; Амурская область: Богомолов А.Е., Долгова И.А., Марутян Д.А., Янина И.В.; Архангельская область: Анисимова Н.В., Гейисова Е.В., Гульбина Е.Г., Дюкова В.В., Елисеенко Л.Ф., Калинина И.А., Коваленко Т.Г., Короткая В.С., Мухина П.Н., Наубрейт К.С., Федотова Л., Чепурова Н.В., Шатаев Е.А., Шатохина Т.А., Шендрик С.Н., Шумилова Е.Ю., Шумилова Н.В., Щипицина К.Ю., Юшманова М.А., Богомолова Л.А., Буданова В.А., Галимова И.Н., Дубинина С.В., Кафланова Т.А., Рязанцева И.В., Сатонкина И.Б., Сеидова М.А., Сиротина Н.В., Широкова Е.А.; Белгородская область: Аринушкина Э.Л., Бердичевская Е.В., Гааз Е.Л., Гайтан С.Н., Гончаров А.Н., Даулетова З.Д., Добродомова И.Ю., Каменович Л.И., Каруцкая О.А., Коваленко С.Ю., Михайлова И.Н., Паникар В.И., Пенкина Т.И., Шептун П.А., Шишова И.А.; Брянская область: Войтович М.А., Губина Е.А., Ковалева Е.А., Кузнецова С.Н., Куприянова С.М., Макеева Т.Н., Меркулова Е.Ю., Моисеенко Е.В., Павлова Н.Г., Сергеенко К.А., Тишина Л.И., Халлыева Д.Х., Чучина И.С.; Владимирская область: Вахракова М.В., Зайцева В. П. Зухбая Н.А., Иванова А.В., Ивкова И.А., Кононова М.А., Макарова Е.С., Стукалова Е.М., Веденина Л.Н., Парфентьева И.В.; Волгоградская область: Вольбром О.В., Воробьева С.Г., Дугиецова Л. А., Калмыкова А.Е., Князева В.В., Кочкина Т.Г., Любецкая А.А., Сергеева А.Г., Сергеева Е.С., Титовская Н.А., Фролова С.Ю., Шабанова Е.А., Арчакова Е.К., Дудина Н.Д., Котлова А.А., Старичкова Е.М., Чикун Л.Ю.; Вологодская область: Барута Н.Ю., Воропаева А.В., Андреев А.Н., Иванова И.Н., Куропосова Н.С., Куфтырева В.С., Москаленко А.В., Неклюдов С.А., Пинаевская Н.М., Рюхина И.Ю., Смирнова Е.В., Стефанко О.М., Чебыкин А.В., Чулкова Т.С., Юнсон О.В.; Воронежская область: Байбакова Т.Н., Былина О.Л., Воробьева Л.И., Головина Н.Р., Голосницкая Н.Г., Гришаева М.Д., Гусев С.В., Захарченко М.В., Китаева М.В., Ключанцева О.В., Крышка А.А., Кубаровская С.А., Кулумбегова Г.В., Муратова Н.А., Негробова О.Д., Осинчук Я.Б., Пшеничных Е.А., Сапронова Е.Н., Сафиева Н.К., Семёнова В.А., Серова О.И., Стрижакова М.Н., Сухорукова Л.А., Топоркова Е.В., Филатова О.С., Хатунцева И.В., Черникова Т.М., Чечелева Т.Ю., Швецова И.Ю., Шипилова Т.Г., Яковлева Е.И.; Ивановская область: Догузова Л.Х., Запевалова Е.Р., Камбарова Н.В., Колбашова Е.А., Родионова Е.Г., Рыбкина М.Г., Сидорова Е.А., Смирнова В.Ю., Старцева Э.И., Чичкова Т.Н.; Иркутская область: Барашкина Л.И., Васильева Е.Н., Ведерникова М.А., Верхозин Д.А., Голубева Л.В., Грачева В.В., Грузных Л.В., Зенкина Н.А., Краснова Г.М., Литвинчук Н.М., Лобань Л.М., Мамуркова Е.В., Петелина А.В., Пресникова А.В., Си-Юнь-Цай В.А.,

Стельмахович Н.П., Томских Л.П., Янкина Г.Н., Сапожников Е.Г., Башуров П.А.; Калининградская область: Аришина Т.О., Борщ М.В., Войтович Т.Я., Колосовская А.А., Левченко Г.И., Мирзоян А.Б., Морковина А.А., Туманова Ю.В., Фирсова Н.В., Яременко Е.Н.; Калужская область: Воробьева М.А., Гончарова Е.С., Гунченко В.В., Иванчикова Е.В., Остапко С.В., Осьминкина Л.А., Павлова Т.В., Прохорова С.А., Сергеева Е.Н.; Кемеровская область: Баянова Г.А., Зайцева Л.М., Мирошниченко О.Н.; Кировская область: Баженова Н.Л., Беспятых В.Н., Братухина О.А., Булычева Т.В., Бухарина Е.Е., Даровских Н.С., Земакеева А.С., Зорина Е.М., Игитова Н.Л., Князева Л.М., Ложкина Т.Б., Манылова А.В., Мохова Е.Е., Попыванова Е.Г., Шулепова А.А., Яленский А.Ю., Козлов С.С., Стародубцева Е.Л.; Костромская область: Михайлова Ю.М., Семенов Е.Б., Скопич И.Н., Соколова Н.В., Федотов С.Ю.; Красноярский край: Авдеева О.А., Володкина М.О., Земзюлина К.А., Иванова В.А., Картина Н.П., Ковалева Ю.В., Куликова Т.Б., Ляшенко А.А., Мариловцева О.В., Переверзева Н.И., Петерсон Л.С., Пичковская Л.Е., Соколова С.В., Федорова О.С., Шульженко Л.Н., Щербакова В.Е., Наквасова Н.В.; Курская область: Белых О.С., Болдырева Ю.А., Васильева Н.В., Воронцова И.В., Гаврилова Л.В., Герасимова Т.В., Глывук А.С., Гревцова Г.П., Карачевцева Н.М., Коноплева И.И., Кудинова Е.П., Латышева М.В., Мазырина Ю.Н., Малыгина О.Н., Мальцева Ж.Н., Михайлова А.В., Некрасова Е.Д., Прозорова И.В., Тутук А.Н., Филаткина Е.А., Фролова Е.В., Чернова С.М., Шестаков А.М., Лазыкина Е.Л., Бельченко М.Н.; г. Москва: Возисов А.С., Захарова Е.Я., Лазарева Н.В., Логачева И.А., Осина О.А., Тапинова Н.Ю., Чистякова Е.Н., Янышева И.А., Абдумамадова П.Д., Абдураупова П.М., Агапчева О.А., Азизова А.Г., Арамян И.Г., Аскерко С.Н., Бабина С.Ю., Бабошкина И.Н., Бакулина О.С., Баранова П.М., Башкатова И.В., Бутырская Е.М., Валл Т.Е., Варфоломеев С.О., Власова А.А., Воробьёва О.В., Воротникова Д.С., Голубкова О.Н., Гришко П.В., Дегтярёва В.С., Дельмукова А.Ф., Добриков С.В., Егорова О.В., Ермолаева С.В., Жабина Л.И., Задера Т.В., Зайцев А.В., Золкин И.П., Зорина Е.Н., Ишкина Е.М., Карлаш Е.В., Квеквескири И.З., Кошрокова М.А., Кумецкая И.Ю., Лепота Т.А., Лишаева А.М., Микая Н.И., Назаренко Т.В., Назаркина О.В., Оганесян Л.К., Опаленов Ф.В., Селезнева Н.Г., Серых В.В., Синтюрина Е.Ю., Спасова Э.М., Суханова М.Т., Тимофеев А.А., Устюжина Е.Д., Финашова Н.М., Черноморец В.В., Шостик Г.В., Юрчак Т.В., Ягьяева Н.А., Бондарь В.С., Добров Д.А., Ермуратий Л.Е., Осипова Е.В., Страхович Р.А., Филиппова Е.Н., Чугуева Т.В.; Московская область: г. Балашиха: Тедеев А.Ю., Устинова Т.В.; г. Воскресенск: Нероева Л.В., Уринская Н.В.; г. Железнодорожный: Козлов В.В., Комар Н.В.; г. Климовск: Кондратьева Н.В., Кузьменко О.С.; г. Коломна: Егорова Е.А., Козло Г.И., Корнева Е.Е., Красавина И.А., Маринушкина Ж.В., Подшивалова О.Л., Ратникова М.В., Суворова Н.В., Ярузова В.И.; г. Королев: Борисенко Е.В., Иванчура Г.С., Купреева Е.М., Хут З.И., Чернякова Н.С., Аракелян С.Г., Попова А.А., Слободенюк А.О.; г. Мытищи: Бобкова Ю.В., Виноградова И.А., Гусева Е.Е., Караватых М.А., Скулова И.С., Сомова А.С., Улеева О.Ю., Цветкова Л.А., Чернова И.И., Самецкая И.Е., Шмелёва Н.В., Батукова Н.Н., Гусейнова М.А., Киндсфатер Т.И., Макарова И.В., Молчанова А.И., Махнева В.А., Малышева Т.А., Сидорова Т.Н., Струков С.Л., Купреева Е.М.; г. Одинцово: Матвеева Т.И.; г. Подольск: Горбаченко А.В., Топазовая Л.И.; г. Протвино: Рогозина С.В.; г. Сергиев Посад: Пахомова С.В.; г. Серпухов: Егошина М.К., Калинин Г.В., Мельников А.Ю.; г. Химки: Сагателян Н.Т.; г. Щелково: Лукманова Н.Н., Мансурова И.Н.; г. Электросталь: Ратова А.В., Стегалкина Т.А.; Мурманская область: Гороян Г.М., Демина И.Д., Павлова С.И.; Нижегородская область: Бережная О.А., Березина З.К., Бизюкова С.В., Боринос И.А., Бочкова Ю.В., Глебовская Т.Н., Дашкова И.Г., Карпова Т.Р., Климченко Н.А., Кремер Л.Г., Куликовская И.В., Могилевская Т.П., Никулина Ю.М., Петровская А.В., Таранова Е.С., Колпачева А.М., Пошинова И.В.; Новгородская область: Громов А.А., Кондрина Н.В., Михайлова Н.Н., Тимофеева А.А.; Новосибирская область: Бережная О.А., Березина З.К., Бизюкова С.В., Боринос И.А., Бочкова Ю.В., Глебовская Т.Н., Дашкова И.Г., Карпова Т.Р., Климченко Н.А., Кремер Л.Г., Куликовская И.В., Могилевская Т.П., Никулина Ю.М., Петровская А.В., Таранова Е.С., Колпачева А.М., Пошинова И.В.; Омская область: Боровикова И.А., Братишко И.А., Булахова Е.Ю., Ворожищева Ю.П., Зубахина Е.Е., Иванкова С.В., Колмаков А.В., Кучинова С.Х., Махортова И.В., Пермякова Т.Е., Приходько Е.П., Рожина М.В., Сабакарь Т.М., Ступакова Т.Ф., Умнова Е.А., Ширяева Е.Л., Адамова Н.А., Бевзюкова Т.А.; Орловская область: Асессорова Е.В., Болтских Ю.Ю., Борисова М.М., Ветрова А.Н., Махонина Ю.Н., Митрошина Т.Н., Савостикова Е.А., Харитонова Л.В., Сидоренко Д.А.; Оренбургская область: Галиева Р.Р., Иткулова Н.З., Куманеева О.Ф., Усенкова Е.С.; Пензенская область: Агеева М.Н., Барчукова В.В., Богданов С.В., Бурова Н.А., Буряк Е.А., Володина Е.Н., Гречишкина О.А., Дуданова М.А., Иванкина Н.А., Киреева Н.Г., Оникова Н.А., Середина Т.А., Столярова Н.Ю., Шульмятьева О.В., Зотова Е.А.; Пермский край: Амирова Д.Р., Бабина Е.Н., Вавилова О.И., Винокурова Е.В., Гасанова О.Я., Ерофеева Е.Л., Киров Е.А., Колесникова Ю.И., Корякина Т.Л., Малышкова Е.А., Мамонтова Н.В., Микрюкова Ю.С., Михайлова Н.В., Радощекин М.А., Рыжова О.Ю., Семенова Т.В., Телегина Ю.Н., Урбан П.И., Спиркова Н.П.; Приморский край: Дермичева Н.В., Левада Т.В., Ли Л.Ф., Лубинецкая Т.А., Подоба Н.С.; Псковская область: Мартынова Е.И.; Республика Башкортостан: Ибраева А.Н., Кулембитова Л.А., Бидзинашвили Б.Р., Галиева Г.Р., Зайнуллина З.Г., Ис-

ламова И.А., Протасова П.А., Ценева Ц.О., Антонова Л.Р., Бикбаева Г.М., Валеева Ф.Х., Галиуллина Р.Р., Гумерова О.Р., Ирназарова Г.А., Кринова З.Ф., Кучимова З.М., Морозова С.Н., Мухаметова Р.З., Низамова Д.Ф., Нурлыгаянова А.М., Парамонова Г.Ф., Петунина И.Ю., Сулейманова Д.Н., Фахретдинова К.В., Щербакова Е.С., Яхина Л.Н., Якупова С.В., Белова А.Н.; Республика Бурятия: Бадмацыренова О.С., Бальжинимаева Э.В., Буянтуева Т.Ш., Жамбалов А.С., Коробейников В.А., Хабитуева С.А., Цыденова П.М., Шебзухова Б.В.; Республика Карелия: Веденеева О.И., Горелик Ю.Е., Жданович Т.А., Коева С.П., Корнева В.А., Маслова А.К.; Республика Крым: Бондаренко О.Н., Бочарова Л.А., Кузьмина Т.Н., Муртазаева Л.Р., Умерова И.М.; Республика Марий Эл: Баширов А.А., Большакова О.Г., Кулакова О.В., Маслова Н.П., Шабалина Н.А., Човган И.Л., Джевлах Л.А., Возисов А.С.; Республика Татарстан: Аргакова Г.И., Башарина Д.Н., Бекбулатова В.А., Бахитова Р.А., Вагизова Л.Ф., Гайнуллина А.А., Галимова И.Р., Гарифуллина Б.Р., Гимаева А.П., Горнаева Л.И., Горохова Е.А., Гришова Ю.Н., Закирова В.А., Исхакова Л.Ф., Калиничева А.В., Косаев Н.И., Милютина Е.С., Миндубаева Д.Ю., Мифтахутдинова Р.Ф., Михайлова С.А., Параставилли Н.В.; Рахматуллина Д.М., Романова Л.С., Салемгараева Г.М., Усманова Г.Р., Хасаншин М.З., Чернова О.Л., Шайхуллина Л.Р., Сорокина О.Ю.; Ростовская область: Абрамова Т.Н., Абузова Э.Е., Аветисова Т.Б., Буданова О.В., Булгакова Н.М., Галицкая М.Ю., Дьяконова А.Г., Завадская Т.В., Ибрагимов Р.У., Имамутдинова Н.И., Карташова Е.А., Кострыкина С.В., Мазрухо М.К., Мазыкина О.Г., Моргун Н.К., Мусаева Ф.К., Просветова О.В., Смирнова Т.Н., Соломонова Н.Е., Ступина А.А., Сусь И.П., Такленок С.А., Цуканова О.А., Шарапова Л.Н., Швырева О.Н., Щукин Ю.Н., Шерстюк Н.С., Зыкова Г.К., Бурцева В.Ю., Ворожко М.Т., Морозова Н.В., Руденко Г.Н., Аксенова В.Г., Охотникова Е.В., Попова Л.Т., Тюряева М.В., Хорошева Т.А., Шанько Н.В., Шолохова Т.В., Васильченко Р.А., Ковалевская Т.В.; Рязанская область: Вилесова Н.В., Волошина М.А., Грушецкая И.С., Гулина И.В., Егорова С.В., Жаркова Е.Ю., Зеленкова Т.В., Камович В.И., Кудряшова Н.В., Малышкина Н.А., Палей Е.С., Сербаринова О.М., Сергеева Л.П., Сидорчук Л.А., Храпков П.И., Александрова Л.Ф.; Самарская область: Алиева Е.А., Быкова Л.А., Власова О.В., Горбунова Я.Д., Губарь Н.Л., Данилова Т.А., Дубовик В.Л., Елистратова В.Н., Ищерякова И.Г., Красникова Л.Н., Лугин А.П., Новоселова Н.Ф., Паломожных И.А., Полякова Г.Г., Попова И.В., Попова И.В., Порощай Е.Н., Прохорова Н.Е., Рожнов А.Г., Фартушнова И.В., Якимова Н.Н.; г. Санкт-Петербург: Абдувалиева В.А., Александрова Л.Н., Аюгова Н.Н., Баша Н.И., Василиск М.В., Волкова Ю.С., Волынская Т.А., Вороненкова О.Н., Грекова Л.И., Зайцева М.А., Кузнецова И.В., Кузнецова О.Н., Кучумова Н.Г., Лизак В.Э., Луцык А.М., Макаровская О.Е., Нечволод Е.В., Петров В.И., Потапова И.В., Синотова Т.Н., Сонин А.С., Степченко К.Н., Сторчевой А.А., Федотова Г.В., Цаболова З.С., Чоладзе Е.Д., Яковлева Ю.А., Платонова И.А., Шулепова Ю.А.; Саратовская область: Гуляева Н.Ю., Диева Л.М., Клевцова А.А., Косачева Н.И., Кочеткова М.А., Левина Р.Г., Матвеева И.Л., Махинова О.А., Осмаленная Н.А., Чернова Т.В., Сахарова Н.Ю., Аристанова Г.М., Виноградов Г.К., Немцов К.В., Усова Н.А., Чепурненко С.А.; Свердловская область: Бутримова С.В., Мухаметова В.Г., Гуляева Н.Ю., Панасюк О.Б., Ракинцева И.Р., Васянина Н.Н., Дудко И.В., Никишин Ю.В., Нуриева Ю.Р., Пономарева В.А., Пронина М.Н., Фадеева Д.И., Войлокова Ю.А., Федорина Л.Н., Анисимова Т.И., Бузмакова К.В., Ваганова А.В., Вишнева Е.М., Гребнева И.Ю., Марышина О.А., Мурашова В.М., Петухова Т.К., Подкопаева Е.Н., Солиев М.М., Щипанова В.М.; г. Севастополь: Горбенко Г.Н., Дубовик Т.К., Козицина И.М., Колоколов А.С.; Смоленская область: Бардаш Г.А., Власова О.Л., Ворфоломеева А.Е., Сафонова И.В., Стрельникова С.В.; Ставропольский край: Бабаева А.В., Баранникова И.А., Беловолова Т.И., Гостищева Е.С., Кузьминова К.И., Кюркчян Д.С., Могдалянова Э.И., Резникова Е.В., Трусилкина В.Н., Тяско С.Ю.; Тамбовская область: Антонова Л.С., Бучнева С.В., Губарева Е.П., Завьялова Т.В., Колчина Е.В., Косенков М.С., Лукина Е.Р., Маслова О.А., Неведрова С.Н., Николаева И.Е., Павлинова Е.В., Перова О.Н., Петрова Е.А., Попова О.Л., Романова А.Г., Сталковская И.А., Хазова М.П., Шмырева Е.А., Бекбулатова В.А., Бахитова Р.А., Вагизова Л.Ф., Гимаева А.П., Романова Л.С., Параставилли Н.В.; Тверская область: Бахтилов А.В., Кудина Е.А., Курочкин Н.Н., Курочкина Е.В., Лебедева И.В., Медведев А.Ю., Червякова Е.И., Шарбатова Р.Э.; Самарская область: Бабаева С.С., Вождаева З.И., Гончарова Н.В., Залознова О.Г., Кондрашина Ю.В., Кувшинова А.В., Лаптева Н.Е., Савенко Н.Я., Самарцева Л.Л., Шаймарданова Т.М.; Томская область: Гомбоева Э.Н., Пермякова О.В., Политова Л.В., Сухушина Е.Ф., Шеремет К.А., Белова А.Н.; Тульская область: Алексеева А.И., Барабанова Т.Ю., Большакова А.Ю., Восович О.Г., Дабижа В.Г., Демина О.Н., Зуева Н.А., Коломейцева Т.М., Лазарева Е.И., Леонова А.И., Лопотецкая Ю.А., Луценко И.Г., Макеева Т.П., Маклакова Е.Н., Малютина А.В., Матвеева Н.М., Мельник М.Н., Панкратьева Г.В., Попова Т.П., Приходько Т.Н., Пушкина Л.В., Ренко И.Е., Решетова Е.А., Сапронова А.С., Струневская Ю.В., Чихирева В.А., Белоусова Л.В., Будько А.В., Воронкова Л.Н., Зенкова Т.И., Каримова Т.Н., Кутузова Н.П., Никитина В.Ф., Никитина Е.С., Портных А.В., Рогов Ю.И., Хренов П.А.; Удмуртская Республика: Быкова Э.Р., Владыкина Т.В., Гумарова Т.Н., Загребина Л.Н., Закиров А.М., Иванова И.А., Иванова Я.В., Кириллова В.Я., Корлякова О.М., Кузнецов С.Е., Мартынова Т.А., Нургалиева С.Ю., Перескокова А.А., Рошаль Е.Г., Иванова А.И., Аристанова Г.М.; Ульяновская область: Губанова Е.Н., Иванова С.М.,

Исаева О.Г., Куликова Т.В., Логунова Н.А., Моор Е.И., Салишева А.И, Севастьянова Е.А., Щимкова Г.Н.; Хабаровский край: Бережная Л.Г., Ермолаева Н.А., Жукова М.В., Приходченко О.И., Тетеряева Е.А., Хорук Л.Г.; Чувашская Республика: Лукоянова А.В., Агеева Н.В., Вахитова Л.Н., Волкова О.О., Долгова И.В., Ерзутова Е.А., Зозик И.В., Казакова О.Б., Краснова Л.И., Кудряшова Т.М., Мишина А.Н., Мурлаева А.В., Падышева В.В., Радович Е.А., Феизова Г.А., Якупова Л.К., Шерешовец И.А; Челябинская область: Богомазова Т.Б., Запольских Л.Г., Зуфарова Р.Р., Карташова Н.В., Лукина Ю.Е., Орещук Г.В., Роднова Е.С., Синельникова Т.П., Ткачева Н.В., Уразаева Ю.А., Шубина Н.В., Сакулина О.Г., Королёва А.В., Кравец О.Ю., Маркова Н.В., Тулеева А.М., Фёдорова Т.П., Сакулина О.Г.; Ярославская область: Ефремова Е.А., Золотарева Е.А., Красильникова Ю.А., Круглова И.В., Куликова С.К., Куртмулаева К.В., Лазурина И.Е., Покровская И.В., Савичева С.В., Сипилина Т.А., Сметанин А.Н., Шашкова С.Л.

Лечение и вторичная профилактика стабильной ишемической болезни сердца

В. П. Лупанов

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, Москва

Абстракт

В обзоре изложены современные принципы ведения и медикаментозного лечения стабильной ишемической болезни сердца. Дана характеристика основных лекарственных средств, возможности немедикаментозных методов лечения пациентов. Рассматривается рациональное использование современных антиангинальных и антиишемических лекарственных препаратов. Даются рекомендации по вопросам вторичной профилактики ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: *стенокардия напряжения, медикаментозное лечение, вторичная профилактика.*

Treatment and secondary prevention of stable ischemic heart disease

V. P. Lupanov

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The author describes the modern principles of management and medical treatment of stable coronary heart disease, are given characteristics of the main groups of medicines, the possibility of pharmacological treatment IHD and secondary prevention. Recommendations are given for secondary prevention of coronary heart disease.

Keywords: *angina, drug therapy, secondary prevention.*

Целью лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями является облегчение и устранение болевого синдрома, одышки, отеков и других симптомов, и главное – улучшение качества и продолжительности жизни пациентов [1].

Задачами консервативной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) являются: 1) устранение ишемии миокарда (за счет снижения потребности в кислороде и увеличения его доставки); 2) предупреждение тромбозов и эмболий; 3) профилактика прогрессирования атеросклероза: устранение нарушений липидного обмена, максимально возможное устранение факторов риска; поддержание нормогликемии при сахарном диабете; нормализация массы тела; прекращение курения; нормализация АД; лечение выявленных анемий, тромбоцитопатий, эритремии, лейкозов; устранение выявленных гормональных нарушений (например, при гипотиреозе, гипертиреозе) [2, 3].

К препаратам, улучшающим симптомы заболевания, относятся: бета-блокаторы, антагонисты кальция, нитраты и нитратоподобные средства (молсидомин), а также ивабрадин (ингибитор If-каналов синусового узла, селективно урежающий синусовый ритм), никорандил (нитратный производный никотинамида, активирует АТФ-зависимые калиевые каналы и обладает нитратоподобным действием), ранолазин (частичный ингибитор окисления жирных кислот, у которого установлены антиангинальные свойства; этот препарат является селективным ингибитором поздних натриевых каналов, которые предотвращают перегрузку внутриклеточным кальцием – негативным фактором при ишемии миокарда; триметазидин (в основе антиишемического действия лежит его способность повышать синтез аденозин-трифосфорной кислоты в кардиомиоцитах при недостаточном поступлении кислорода за счет частичного переключения

метаболизма миокарда с окисления жирных кислот на менее кислородозатратный путь – окисление глюкозы).

К препаратам, улучшающим прогноз при хронической ИБС, относятся: антитромбоцитарные (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), статины (аторвастатин, розувастатин, симвастатин и др.), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (периндоприл, рамиприл и др.).

Антиагрегантная (антитромбоцитарная) терапия

Антиагреганты подавляют агрегацию тромбоцитов и препятствуют формированию тромбов в коронарных артериях. Для предупреждения тромбоза коронарных артерий с развитием острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда) у всех больных с хронической ИБС, не имеющих противопоказаний, рекомендуют использовать ацетилсалициловую кислоту внутрь (75–150 мг 1 р/сут). При невозможности (противопоказания, непереносимость ацетилсалициловой кислоты) рекомендуется назначать тиенопиридины – блокаторы P2Y12-рецепторов тромбоцитов: клопидогрел внутрь 75 мг 1 р/сут, тикагрелор или прасугрел. Лечение этими препаратами должно проводиться неопределенно долго. Двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота и тиенопиридин (клопидогрел)) является стандартом лечения для больных с высоким риском ишемических осложнений: с острым коронарным синдромом, а также для пациентов со стабильной ИБС, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ). Однако антиагрегантная терапия ассоциируется с увеличением риска геморрагических осложнений.

Гиполипидемические средства (статины)

Снижение уровня холестерина в крови сопровождается значительным популяционным снижением общей смертности и риска всех сердечно-сосудистых осложнений. На фоне строгой гиполипидемической диеты длительная липиднижающая терапия обязательна при всех формах ИБС. Больные с доказанной ИБС относятся к группе очень высокого риска; их следует лечить статинами в соответствии с рекомендациями по лечению дислипидемий Национального общества по атеросклерозу (НОА) 2012 г. [5]: целевой уровень Хс ЛНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) или снижение Хс ЛНП на 50% и более от исходного уровня. Для этих целей часто используются высокие дозы статинов – аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг. Основные препараты статинов (ловастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин) ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу – фермент, участвующий в синтезе холестерина, главным образом в печени. Чтобы восполнить образующийся внутриклеточный дефицит холестерина, гепатоцит на своей поверхности образует дополнительное число рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП), что в конечном итоге ведет к снижению холестерина ЛПНП в плазме.

В последнее время появились сообщения о том, что длительный прием статинов повышает риск развития сахарного диабета. Часто это осложнение наблюдается при приеме статинов в высоких дозах у лиц с низким индексом массы тела, с нарушением толерантности к глюкозе, у пожилых. Поэтому у таких больных следует избегать назначения статинов в высоких дозах. В то же время эффект статинов по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений превышает риск сахарного диабета.

Другие липиднижающие препараты (фибраты, никотиновая кислота, эзетимиб), хотя и могут снижать уровень Хс ЛНП, однако в настоящее время нет клинических данных, что это сопровождается улучшением прогноза.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

При выявлении сопутствующих заболеваний, требующих лечения ингибиторами АПФ (сахарный диабет, артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность и др.), их назначают по соответствующим показаниям. Пациентам с хронической ИБС без указанных сопутствующих заболеваний назначают периндоприл внутрь в первые 1–2 нед. 2,5 мг 1 р/сут, затем 5–10 мг 1 р/сут или рамиприл внутрь в первые 1–2 нед. 1,25 мг 2 р/сут, затем 2,5–10 мг 1–2 р/сут, поскольку в клинических испытаниях был получен хороший прогноз лечения заболевания на фоне длительного приема этих препаратов. При непереносимости ингибиторов АПФ назначают блокаторы рецепторов ангиотензина (сартаны), однако у больных хронической ИБС клинических доказательств их эффективности нет.

Бета-адреноблокаторы

Препараты этого класса оказывают прямое действие на сердце через снижение ЧСС, сократимости миокарда, атриовентрикулярного проведения и эктопической активности. Бета-блокаторы не только устраняют симптомы заболевания (стенокардию), оказывают антиишемическое действие и улучшают качество жизни больного, но и способны улучшить прогноз после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Основные препараты: бисопролол 2,5–10 мг 1 р/сут, метопролол сукцинат внутрь 100–200 мг 1 р/сут, метопролол тартрат внутрь 50–100 мг 2 р/сут (не рекомендован при ХСН), небиволол внутрь 5 мг 1 р/сут, карведилол внутрь 25–50 мг

2 р/сут, атенолол внутрь – обычая доза 50–100 мг (не рекомендован при ХСН).

Рекомендуется начинать лечение с минимальной дозы, постепенно повышая ее при необходимости. Максимальный эффект достигается при ЧСС 50–60 в 1 минуту. Оценивая результаты лечения, желательно ориентироваться не только на изменение характера болевого синдрома, но на показатели объективных методов исследования (мониторирование ЭКГ, пробы с физической нагрузкой, изучение перфузии миокарда с помощью радионуклидного метода). Выбор бета-блокатора определяется его фармакокинетическими особенностями, стоимостью и сопутствующими заболеваниями.

Не следует назначать бета-блокаторы одновременно с антагонистом кальция верапамилом (риск угнетения сократимости, замедления синоатриальной и атриовентрикулярной (АВ) проводимости).

Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция)

Антиангинальная эффективность антагонистов кальция сопоставима с бета-блокаторами. Дилтиазем и верапамил в большей степени, чем дигидропиридиновые производные (нифедипин, амлодипин, фелодипин) действуют непосредственно на миокард. Они уменьшают ЧСС, угнетают сократимость миокарда и АВ-проводимость,оказывая антиаритмическое действие. Препараты этого класса показаны при сочетании стабильной стенокардии с АГ. Основные препараты: нифедипин пролонгированного действия внутрь 20–60 мг 1–2 р/сут, амлодипин внутрь 2,5–10 мг 1 р/сут, фелодипин внутрь 5–10 мг 1 р/сут, дилтиазем 30–120 мг 3–4 р/сут, верапамил 120–160 мг внутрь 3 р/сут.

Антиангинальная эффективность при ИБС этих препаратов ниже, чем у бета-блокаторов или нитратов. Наилучших результатов при их использовании удается достичь у больных с вазоспастической стенокардией. Антагонисты кальция назначают и в случаях, когда бета-блокаторы противопоказаны, не переносятся или малоэффективны. Не рекомендуется назначать частый прием дигидропиридина короткого действия. Не рекомендуется также назначать антагонисты кальция (за исключением амлодипина и фелодипина) при выраженной сократительной дисфункции левого желудочка.

При лечении стабильной стенокардии не рекомендуется одновременно назначать большие дозы производных дигидропиридина и нитратов из-за возможности возникновения тяжелой артериальной гипотонии. Не следует назначать производные дигидропиридина и нитраты при сопутствующей обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. Не следует также назначать бета-блокаторы, верапамил или дилтиазем при выраженной брадикардии, слабости синусового узла, выраженных нарушениях атриовентрикулярной проводимости [1, 4].

Нитраты

Нитраты способны улучшить качество жизни и предотвратить осложнения острой ишемии миокарда. Они оказывают выраженное антиангинальное действие, если назначаются в адекватной дозе, и улучшают качество жизни пациентов, у которых стенокардия существенно ограничивает физическую активность [2, 15]. Основные препараты: нитроглицерин под язык 0,3–0,9 мг; изосорбида динитрат (ИСДН) 5–40 мг внутрь 4 р/сут; ИСДН длительного действия 20–120 мг внутрь 2–3 р/сут; изосорбида мононитрат 10–40 мг внутрь 2 р/сут; ИСМН длительного действия 40–240 мг внутрь 1 р/сут.

Каждый больной ИБС должен постоянно иметь при себе нитроглицерин быстрого действия. При возникновении стенокардии пациент должен остановиться, присесть и принять препарат нитроглицерина или изосорбида динитрата короткого действия. Эффект наступает через 1,5–2 мин после приема таблетки или ингаляции спрея и достигает максимума через 4–7 мин. При этом происходят выраженные изменения периферического сопротивления сосудов за счет расширения вен и артерий, снижается ударный объем сердца, систолическое АД, укорачивается период изгнания, сокращается объем желудочков сердца, увеличивается коронарный кровоток и количество функционирующих коллатералей в миокарде, что в конечном итоге обеспечивает восстановление необходимого коронарного кровотока и исчезновение очага ишемии. Благоприятные изменения гемодинамики и сосудистого тонуса сохраняются в течение 25–30 мин – времени, достаточного для восстановления равновесия между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением с коронарным кровотоком. Если приступ не купируется в течение 15–20 мин, в том числе после повторного приема нитроглицерина, возникает угроза развития инфаркта миокарда [1]. Некоторые формы изосорбида динитрата показаны для купирования приступов стенокардии. Эти препараты короткого действия применяются в сублингвальных и аэрозольных лекарственных формах. Эффект развивается медленнее (начинается через 2–3 мин., достигает максимума через 10 мин.), но он не вызывает феномена «обкрадывания», меньше влияет на ЧСС, реже вызывает головную боль, головокружение, тошноту и в меньшей степени влияет на уровень АД. При сублингвальном приеме ИСДН эффект может сохраняться в течение 1 часа. Толерантность к нитратам – ослабление чувствительности к нитратам, которое нередко развивается при длительном применении препаратов пролонгированного действия или трансдермальных лекарственных форм. Толерантность носит индивидуальный характер и развивается не у всех больных. Она может проявляться либо в уменьшении антиишемического эффекта, либо в его полном исчезновении. Для профилактики

Таблица 1. Лечение стабильной ишемической болезни сердца [3, 4, 11]

Лекарственные средства	
Антитромбоцитарные	Рекомендуются для всех пациентов с ИБС, за исключением противопоказаний
Ингибиторы АПФ	Рекомендуются для всех пациентов с ФВ левого желудочка < 40%и пациентам с гипертензией, сахарным диабетом или хроническим заболеванием почек, за исключением противопоказаний
Бета-адреноблокаторы	Лечение должно быть назначено пациентам, перенесшим инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, и продолжаться в течение 3 лет
Статины	Терапия статинами должна быть начата всем пациентам с установленной ИБС
Изменение стиля жизни	
Контроль АД	Пациенты с АД >140/90 мм рт. ст. нуждаются в медикаментозном лечении и изменении стиля жизни
Прекращение курения	Рекомендуется полное прекращение курения
Масса тела	Цель – снижение индекса массы тела до 18,5–24,9 кг/м^2
Физическая активность	Рекомендуется умеренной интенсивности активность длительностью 30 мин. по крайней мере 5 дней в неделю
Другие методы	
Вакцинация против гриппа	Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями должны пройти ежегодную вакцинацию против гриппа
Сердечная реабилитация	Пациентам с диагнозом «острый коронарный синдром», после АКШ или ЧКВ, с хронической стенокардией и/или заболеванием периферических артерий в течение года рекомендуются реабилитационные кардиоваскулярные программы
Инвазивное лечение	Возможно проведение ЧКВ или АКШ
Вазоспастическая стенокардия [6]	А. Консервативное лечение (антагонисты кальция, пролонгированные нитраты, препараты магния, статины , прекращение курения). Б. Инвазивное лечение: возможно ЧКВ или АКШ
Спонтанная диссекция коронарной артерии [7, 8]	А. Консервативное лечение: медикаментозное лечение подобное тому, которое используется при остром коронарном синдроме или при вторичной профилактике эпикардиального коронарного атеросклероза. Б. Инвазивное лечение: возможно ЧКВ или АКШ
Микроваскулярная дисфункция [9, 10, 12, 13]	Консервативное лечение: изменение стиля жизни и лекарственные средства подобные тем, которые применяются при эпикардиальном коронарном атеросклерозе. Может также рассматриваться ранолазин при ишемических синдромах или трициклические антидепрессанты (азафен, амитриптилин, коаксил и др.) при гиперчувствительности к боли, встречающейся у женщин с ИБС [11]

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФВ – фракция выброса, АД – артериальное давление, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

толерантности к нитратам и ее устранения рекомендуется прерывистый прием нитратов в течение суток, прием нитратов средней продолжительности действия 2 раза/сут, пролонгированного действия – 1 раз/сут, альтернативная терапия молсидомином. Нитраты нельзя отменять быстро, поскольку это может вызвать синдром отмены – учащение и утяжеление приступов стенокардии, вплоть до развития ИМ. Для предупреждения синдрома отмены дозу нитратов снижают постепенно, в течение 5–7 сут.

В дополнение к артериальной гипотонии, головной боли, выраженной тахикардии или редко – брадикардии при применении нитратов в некоторых случаях может возникнуть феномен обкрадывания, связанный с уменьшением коронарного кровотока из-за значительного снижения ударного объема сердца и АД, что не компенсируется уровнем снижения потребления кислорода миокардом. При назначении нитратов с более медленным наступлением эффекта этого обычно не происходит. Не следует назначать нитраты с дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Тенденция к отказу от использования пролонгированных форм ди- и мононитратов, связанная с появлением новых антиангинальных средств, неправомочна, поскольку и в поликлинической и госпитальной практике невозможно отказаться от использования положительных свойств этих препаратов в комбинированном лечении кардиологических больных [15]. В табл. 1 приведено современное лечение больных ИБС, обусловленной эпикардиальным коронарным атеросклерозом.

Таким образом, рекомендации врача больному ИБС со стабильной стенокардией должны основываться на следующих положениях: прекращение курения, еженедельные тренирующие физические нагрузки, прием антитромбоцитарных средств, лечение дислипидемии и высокого артериального давления. Эти мероприятия являются основными, направленными на уменьшение частоты смерти и инфаркта миокарда, и показаны большинству пациентов со стабильной стенокардией.

Терапия нитратами короткого действия (нитроглицерин, изокет-спрей) должна назначаться всем больным для немедленного устранения острых симптомов.

Стенокардия, ограничивая переносимость привычных нагрузок, ухудшает качество жизни, поэтому необходимо назначение систематической антиангинальной терапии.

Основой фармакологического лечения хронической стабильной стенокардии остаются бета-блокаторы и антагонисты кальциевых каналов. Оба класса антиангинальных средств эффективны в профилактике стенокардии , проведенные исследования не показали преимущества какого-либо одного из них.

Препараты второго ряда (ивабрадин, нитраты длительного действия, ранолазин, никорандил, триметазидин) могут использоваться как дополнительные к основной терапии или как ее замещение, когда основные препараты не могут быть применены.

Лечение следует начинать с монотерапии, прибегая к комбинации препаратов лишь при отсутствии необходимого эффекта. Дозирование одного лекарственного средства должно быть оптимизировано перед добавлением другого.

Пациенты, у которых симптомы плохо контролируются применением двух антиангинальных препаратов, должны оцениваться как кандидаты на реваскуляризацию, если она доступна.

При определении показаний к хирургическому лечению пациентов следует подразделить по риску развития ИМ или смерти. К категории высокого риска отнесены пациенты, имеющие вероятность сердечно-сосудистой смерти более 3% в год, риск сердечной-сосудистой смерти менее 1% в год считается низким и 1–3% в год – промежуточным.

Реваскуляризация приносит явную прогностическую выгоду только в подгруппах высокого риска, и практически отсутствует улучшение прогноза у тех, у кого он и так благоприятный [14, 16].

Заключение

Основные цели лечения стенокардии – облегчение боли и предотвращение прогрессирования заболевания путем снижения сердечно-сосудистых осложнений.

Врачи привыкли проводить симптоматическую терапию, направленную на снятие приступов стенокардии, уменьшение одышки или отеков, снижение АД или частоты сердечных сокращений (ЧСС) до нормальных показателей. Однако необходимо и стратегическое мышление у постели больного: следует думать об отдаленном прогнозе больного, оценивать риск возможной смерти и тяжелых осложнений болезни, пытаться достичь целевых уровней основных показателей липидов крови, биохимических показателей, отражающих воспаление, о нормализации массы тела больных [17].

Как показано в новых Европейских рекомендациях [3], стратегическая терапия с помощью статинов, аспирина и, по показаниям, прием бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ или антагонистов к рецепторам ангиотензина как раз и дают реальную и надежную возможность добиться снижения смертности и улучшения течения ИБС.

Больным следует знать, что конечной целью применения этих лекарств является предотвращение преждевременной смерти и коренное улучшение течения болезни и прогноза, а для этого необходимо длительно (по крайней мере в течение 3–5 лет) применять указанные препараты. Индивидуальная терапия пациентов с высоким риском отличается от населения в целом увеличением усилий по предотвращению факторов риска (от появления или снижения их тяжести) с целью снизить национальное бремя болезней.

В последние годы было показано, что наряду со старейшими классами препаратов, такими как нитраты (и их производные), бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, к лечению ИБС могут быть добавлены другие препараты с различным механизмом действия (ивабрадин – ингибитор синусового узла, отчасти никорандил – активатор калиевых аналов, триметазидин – цитопротектор), а также новый препарат – селективный ингибитор

позднего натриевого тока – ранолазин, ослабляющий нарушения желудочковой реполяризации и сократимости, ассоциированных с ишемией.

Традиционные модифицируемые факторы риска развития ИБС – курение, артериальная гипертония, дислипидемия, сахарный диабет и ожирение – отмечаются у большинства пациентов, что связано с коронарным риском. Поэтому влияние на основные факторы риска – контроль диеты, физическая нагрузка, лечение диабета, гипертензии и дислипидемии, прекращение курения и снижение веса – должно быть частью общей стратегии лечения всех больных стабильной стенокардией.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. *Guide to medical treatment of cardiovascular diseases. Ed. Acad. Chazov EI. M.,"The Practice",2015. 320p. Russian (Справочник по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. академика Е.И. Чазова. М., «Практика», 2015. 320 с.).*
2. *Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. Clinical guidelines. Karpov YuA,Kukharchuk V.V., Lyakishev A,Lupanov VP. Kardiologicheskij Vestnik 2015;3:3-33. Russian (Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. Карпов ЮА,Кухарчук ВВ,Лякишев АА,Лупанов ВА Кардиологический вестник 2015;3:3-33).*
3. *Montalescot G,Sechtem U,Achenbach S,et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable Coronary artery disease of European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34,2949-3003.*
4. *Lupanov VP. New European guidelines in 2013 for the treatment of stable coronary heart disease. RMJ 2014;2:98-105. Russian (Лупанов В.П. Новые Европейские рекомендации 2013 г. по лечению стабильной ишемической болезни сердца. РМЖ 2014;2;98-105).*
5. *Kukharchuk VV. Lipid-lowering drugs. In the reference book on a treatment of cardiovascular diseases (under the ed. of the Acad. Chazov EI,– M.,"The Practice" 2015;7:.261-9. Russian (Кухарчук ВВ. Гиполипидемические препараты. Справочник по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний (под ред. акад. Е.И. Чазова). М., «Практика», 2015;17:261-9).*
6. *Stern S,Bayes de Luna A. Coronary artery spasm: a 2009 update. Circulation 2009;119(18):2531-4.*
7. *Alfonso F,Paulo M,Lennie V,Dutary J,Bernardo E,Jiménez-Quevedo P,Gonzalo N,Escaned J,Bacuelos C,Pérez-Vizcayno MJ,Hernández R,Macaya C. Shontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a "conservative" therapeutic strategy. JACC Cardiovasc Interv. 2012;5(10):1062-70.*
8. *Tweet MS,Eleid MF,Best PJ,Lennon RJ,Lerman A,Rihal CS,Holmes DR Jr,Hayes SN,Gulati R. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7(6):777-86.*
9. *Camici PG,Crea F. Coronary microvascular dysfunction. N Engl J Med. 2007;356(8):830-40.*
10. *Crea F,Camici PG,Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. Eur Heart J. 2014;35(17):1101-11.*
11. *Sanghavi M,Gulati M. Sex differences in the pathophysiology,treatment,and outcomes in IHD. Curr Atheroscler Rep. 2015;17(6):34.*
12. *Lupanov VP. Microvascular angina (diagnosis,treatment,prognosis). Therapist. 2014;7:62-7. Russian (Лупанов ВП. Микроваскулярная стенокардия (диагностика,лечение,прогноз). Терапевт. 2014;7:62-7).*
13. *Agrawal S,Mehta PK,Bairey Merz CN. Cardiac syndrome X: update 2014. Cardil Clin. 2014;32(3):463-78.*
14. *Lupanov VP. Modern strategy,management and outcomes for stable heart disease patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(1):77-83. Russian (Лупанов ВП. Современная стратегия,тактика ведения и прогноз пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(1):77-83).*
15. *Lupanov V.P. Nitrates in Cardiology (lecture for physicians). Therapist. 2015;8:63-73. Russian (Лупанов ВП. Нитраты в кардиологии (лекция для врачей). Терапевт. 2015;8:63-73).*
16. *Lupanov VP. The treatment and management of patients with coronary heart disease after myocardial revascularization. J of Atherosclerosis and dyslipidemias. 2016;1(22):15-21. Russian (Лупанов ВП. Лечение и ведение пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;1:15-21).*
17. *Aronov DM,Lupanov VP. Atherosclerosis and coronary heart disease. Ed.second,revised,– Moscow. "Triada-X",2009. 248 p. Russian (Аронов ДМ,Лупанов ВП. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. Изд. второе,перераб . Москва, «Триада – Х», 2009. 248 с.)*

Коррекция дислипидемии при хронических формах ИБС: обзор международных рекомендаций

И. В. Самородская

Национальный Медицинский Исследовательский Центр Профилактической медицины МЗ РФ, Москва

Абстракт

В статье представлен обзор 12 рекомендаций и 2 консенсусов профессиональных сообществ США, Великобритании и Европейского общества кардиологов по коррекции липидов крови у пациентов с документированными формами ишемической болезни сердца. Проведено сравнение целевых критериев липидснижающей терапии; показаний к применению статинов, эзетимиба, секвестрантов желчных кислот, фибратов, ингибиторов PCSK9, комбинированной терапии. Рассмотрены показания к методам лечения, используемым в особых ситуациях; методы лечения, рекомендуемые в одних руководствах и отсутствующие в других. Во всех рекомендациях препаратом первого ряда являются статины, в случае непереносимости или недостижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности – эзетимиб. Роль и место других препаратов (на фоне недостаточных доказательств влияния на неблагоприятные сердечно-сосудистые события) в рекомендациях отличаются.

Ключевые слова: *ИБС, липидснижающая терапия, клинические рекомендации.*

Management of Dyslipidemia for chronic forms of coronary artery disease: a review of Guidelines

I. V. Samorodskaya

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Aim. *The article provides an overview of Guidelines for the management of dyslipidaemias (USA, UK and the European Society of Cardiology) in patients with documented coronary heart disease (CHD). The article compares the target criteria of lipid-lowering therapy; indication for use of statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, fibrates, PCSK9 inhibitors, drug combinations. Are considered indications for therapies used in special situations; drugs recommended in some guidelines and missing in others.*

All of Guidelines the preparation of the first row are the statins, in case of intolerance or failure to achieve the target level of low density lipoprotein cholesterol – ezetimibe. The role and place of other drugs (against the background of insufficient evidence on the impact of adverse cardiovascular events) in different recommendations.

Keywords: *lipid-lowering therapy, coronary artery disease, Guidelines.*

Липидснижающая терапия в настоящее время широко используется в программах первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, обусловленных атеросклерозом, в том числе при ишемических болезнях сердца (ИБС). В России подходы к гипохолестеринемической терапии рассматриваются в рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, разработанных комитетом экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), а также

в рекомендациях РКО по тактике ведения пациентов со стабильной стенокардией (http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/).

В то же время в мире не существует однозначно принятых разными профессиональными сообществами (даже в пределах одной страны) рекомендаций по тактике ведения пациентов с гиперхолестеринемией, в том числе при хронических формах ИБС. Учитывая сказанное, в данном обзоре рассмотрены рекомендации профессиональных сообществ США, Канады, Великобритании и Европейского общества кардиологов по коррекции липидов крови у пациентов с документированными формами ИБС [1–14]. Рекомендации и консенсусы по липидснижающей терапии обновлены в 2016 г., в то время как последнее обновление рекомендаций по тактике ведения пациентов с хроническими формами ИБС относится к 2012–2014 гг. Обращает внимание, что в рекомендациях по липидснижающей терапии особое внимание обращается на оценку риска развития сердечно-сосудистых событий и, соответственно, тактика ведения рассматривается в зависимости от степени риска (а не от диагноза). В то же время, учитывая, что наиболее высокий риск развития сердечно-сосудистых событий имеется у пациентов с наличием заболеваний атеросклеротического генеза, дается определение документированных форм ИБС. К последним относят: перенесенный инфаркт миокарда, гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий с наличием и без стабильной стенокардии, выявленное при коронарографии и/или с помощью визуальных методов, ишемия миокарда, выявленная с помощью визуальных методов (за исключением ишемии и/или некроза, сопровождающих случаи острого коронарного синдрома), перенесенная коронарная реваскуляризация (эндоваскулярное коронарное вмешательство или шунтирование) в связи с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Липидснижающая терапия у пациентов с недокументированными формами ИБС в рекомендациях профессиональных сообществ основана на оценке риска сердечно-сосудистых событий и в данной статье не рассматривается.

В рекомендациях США для оценки достоверности доказательств и убедительности рекомендаций использована система GRADE, в рекомендациях Великобритании и профессиональных сообществ стран Европы – система NICE. В то же время при формулировке рекомендаций буквенно-цифровой код используется только в рекомендациях ESC и ACC, но не используется в рекомендациях NICE (Великобритании), CCSG (Канады), Департамента ветеранов США (VA/DoD), а также в рекомендациях на основе консенсуса специалистов.

Все рекомендации уделяют большое внимание описанию рекомендуемой диеты (детали которой в рекомендациях имеют определенные различия), значимости ее соблюдения и только затем описывают возможности коррекции дислипидемии с помощью гиполипидемических препаратов и немедикаментозных методов. Почти во всех рекомендациях отмечается, что назначение препаратов требует совместного (врач – пациент) принятия решения на основании информированного согласия (обсуждения между врачом и пациентом рисков и преимуществ лечения, с учетом необходимости изменения образа жизни, сопутствующих заболеваний, полипрагмазии и предполагаемой продолжительности жизни). В рекомендациях ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS [1] и NICE [10] отмечается, что у пациентов старше 75–80 лет, у пациентов с критическими состояниями вероятность изменения прогноза на фоне лечения гиполипидемическими препаратами очень небольшая и до назначения конкретных препаратов должны быть учтены соотношение пользы и риска лечения и предпочтения пациента.

Целевые критерии липидснижающей терапии для пациентов с ИБС согласно указанным рекомендациям несколько варьируют. Так, целевой уровень снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) согласно рекомендациям ESC [8, 9] и ICSI [4] составляет < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) или на >50% от исходного уровня. В рекомендациях CCSG (Канады) в качестве целевого уровня снижения ХС ЛПНП указаны < 2,0 ммоль/л или на >50% от исходного уровня, но у пациентов после перенесенного острого коронарного ссиндрома < 1,8 ммоль/л [6]. В качестве наглядных примеров формулирования цели для конкретного пациента с ИБС в зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП в рекомендациях ESC/EAS от 2016 г. приводятся следующие:

- уровень ХС ЛПНП > 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) на статинах; цель – < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл)
- ХС ЛПНП 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл), не получает фармакологическую терапию, цель – снижение по крайней мере на 50%;
- ХС ЛПНП > 3,5 ммоль/л (135 мг/дл) не получает фармакологическую терапию, цель – снижение < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) [8].

В то же время в рекомендациях NICE [10] отмечается, что целевой уровень ХС ЛПНП не следует снижать более чем на 40% от исходного в течение 3 месяцев, а рабочая группа экспертов VA/DoD [5] (2014) настоятельно рекомендует воздержаться от контроля за показателями липидов с целью «достижения целевых показателей». Эксперты ACC/AHA [2], рассмотрев все имеющиеся доказательства, не дают каких-либо рекомендаций по достижению конкретного целевого уровня липидов для профилактики сердечно-сосудистых событий и рекомендуют использовать следующие критерии ожидаемого терапевтического ответа на ежедневное применение статинов в режиме:

- «высокой интенсивности» (см. табл. 1) – снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 50% и более от исходного уровня;

• «умеренной интенсивности» – снижение уровня ХС ЛПНП в среднем от 30 до <50% от исходного уровня.

В рекомендациях указывается, что эти критерии должны использоваться только для оценки ответа на терапию и вероятности соблюдения рекомендаций. В том случае, если на фоне терапии не наблюдается ожидаемый терапевтический ответ или регистрируется непереносимость препарата, следует провести оценку приверженности пациента лечению и исключить вторичные причины гиперлипидемии, которые также могут иметь место у пациентов с ИБС [2]. При рассмотрении вопроса применения комбинированной терапии рабочая группа экспертов ACC (2016 г.) определила целевой уровень (как критерий изменения/сохранения режима липидснижающей терапии) ХС ЛПНП <100 мг/л или <50% от исходного уровня [7]. В интервью (2016 г.) профессор Donald M. Lloyd-Jones, один из участников рабочей группы ACC/AHA, отметил: Сегодня никто не знает точно, какой должен быть целевой уровень липидов, поскольку нет доказательств... Я до сих пор говорю своим пациентам, что я хотел бы, чтобы уровень ХС ЛПНП был как можно ниже, но нам необходимо совместно подумать над тем, как сбалансировать потенциальную пользу и потенциальный вред от лечения» [15].

Статины

Статины являются ингибиторами синтеза холестерина и на сегодня являются препаратами выбора для снижения ХС ЛПНП, представляя наиболее изученный класс препаратов. Согласно рассматриваемым рекомендациям, при хронических формах ИБС статины показаны всем пациентам вне зависимости от уровня липидов (при отсутствии противопоказаний). В то же время есть небольшие отличия по режиму применения статинов. Так, в рекомендациях ESC (2016) отмечается, что всем пациентам с документированными формами ИБС (группа очень высокого риска ССС) показано назначение высокоинтенсивной терапии статинами или терапии в максимально переносимой дозе (по отношению к высокоинтенсивной) [8, 9]. В рекомендациях VA/DoD [4] указывается, что высокие дозы статинов целесообразно использовать только для определенных групп пациентов (после перенесенного инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, при наличии множественных неконтролируемых факторов риска или повторных сердечно-сосудистых событиях на фоне приема умеренных доз статинов) после обсуждения дополнительного вреда при небольших дополнительных преимуществах, с учетом предпочтений пациента. В рекомендациях ACC/AHA (2013) показаниями для высокоинтенсивной терапии статинами являются клинически значимые атеросклеротические заболевания (перенесенные ОКС, ИМ, реваскуляризация, ОНМК, поражение периферических артерий и/или стенокардия [2]. Уменьшение дозы статина возможно в тех случаях, когда два последовательных измерения уровней ХС ЛПНП выявляют показатели <40 мг/дл (1,05 ммоль/л) [2]. В табл. 1 представлено соотношение между статинами/дозой и уровнем снижения липопротеидов низкой плотности.

В рекомендациях ESC (2016) отмечается, что не должно быть различий в лечении статинами пожилых и молодых пациентов [8, 9], в то же время в рекомендациях ACC/AHA(2013) [2] отмечается, что с пациентами в возрасте старше 75 лет

Таблица 1. Ожидаемые уровни снижения липопротеидов низкой плотности при использовании статинов в разных дозах

Препарат	Ожидаемый уровень снижения (в %) липопротеидов низкой плотности в зависимости от дозы статина				
Доза (мг/сут)	5	10	20	40	80
Флувастатин	–	–	21%[1]	27%[1]	33%[2]
Правастатин	–	20%[1]	24%[1]	29%[1]	–
Симвастатин	–	27%[1]	32%[2]	37%[2]	42%[3, 4]
Аторвастатин	–	37%[2]	43%[3]	49%[3]	55%[3]
Розувастатин	38%[2]	43%[3]	48%[3]	53%[3]	–

[1] 20–30%:низкая интенсивность.
[2] 31–40%: средняя интенсивность.
[3] >40%: высокая интенсивность.
При высокой дозе (80 мг) симвастатина повышен риск развития миопатии. Доза 80 мг рекомендуется только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, которые не остигли целевых результатов лечения на более низких дозах, и когда ожидается, что польза превысит потенциальный риск. Цит. по Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR (2003) [16].

целесообразно обсудить соотношение пользы и риска высокоинтенсивной и среднеинтенсивной терапии статинами. В рекомендациях NICE отмечается, что нет убедительных доказательств для оценки соотношения «польза/риск» (снижение частоты сердечно-сосудистых событий /побочные эффекты терапии статинами – воздействие на мышцы, функцию почек) среди пациентов старше 80 лет [11].

NICE рекомендует начинать терапию статинами с аторвастатина в дозе 80 мг (для всех пациентов с ИБС), в то же время указывая, что к высокоинтенсивной терапии статинами можно отнести назначение розувастатина в дозе 10–40 мг/сут и симвастатина в дозе 80 мг/сут [10, 11]. В качестве обоснования в рекомендациях отмечается, что аторвастатин оказывает более выраженное действие, чем другие статины, имеет меньший риск неблагоприятных взаимодействий и большую совместимость с другими лекарственными средствами. Кроме того, аторвастатин принимается 1 раз в сутки, что создает дополнительно удобство для пациента. В то же время в этих же рекомендациях отмечается, что убедительных доказательств преимущества аторвастатина (над другими статинами) у пациентов с ИБС нет. ICSI (2013) рекомендует любой из семи статинов – аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин, питавастатин – с учетом того, что пациент принимает и другие лекарственные препараты, которые могут увеличить риск побочных эффектов, повлиять на метаболизм препаратов или оказать негативное воздействие в результате взаимодействия препаратов [4]. В рекомендациях ESC (2016) нет указаний на преимущество какого-либо статина [8, 9], в то время как в рекомендациях консенсуса ACC (2016) в качестве предпочтительных препаратов для высокоинтенсивной терапии статинами указываются аторвастатин в суточной дозе 40–80 мг или розувастатин в дозе 20–40 мг [7]. В рекомендациях CCSG (Канады) не рассматриваются вопросы выбора статина и его дозировки [6].

Есть небольшие отличия по перечню рекомендуемых до назначения статинов исследований. До начала лечения статинами практически во всех рекомендациях отмечается необходимость оценки уровня ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов, гликированного гемоглобина, аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), тиреотропного гормона; клинического обследования для выявления сопутствующих вторичных причин дислипидемии. Повторное выполнение исследований рекомендуется через 3 и через 12 месяцев; в то же время они могут быть выполнены внепланово в тех случаях, когда есть симптомы, указывающие на возможность нежелательных лекарственных явлений [4, 7, 10, 11]. У пациентов, получающих терапию статинами, следует мониторировать уровень глюкозы с целью своевременного выявления сахарного диабета, но в случаях выявления (или развития) сахарного диабета на фоне лечения статинами отменять статины не рекомендуется [1, 8]. По данным NICE, ICSI; ACC/AHA [2, 4, 11], измерять уровень креатинкиназы до начала лечения у бессимптомных пациентов нецелесообразно, в то же время в рекомендациях ESC (2016) указывается на необходимость такой оценки и в случае 4-кратного превышения уровня креатинкиназы – проведение повторного измерения [8]. Во всех рекомендациях отмечается нецелесообразность проведения мониторинга уровня креатинкиназы у бессимптомных пациентов, получающих терапию статинами, но без факторов риска развития миопатии (см. ниже).

Все рекомендации обращают внимание на то, что при назначении статинов пациентам необходимо объяснить риски и симптомы миопатии, в то же время критерии диагностики статин-ассоциированной миопатии несколько различаются или не указываются вовсе. Так, NICE определяет миопатию, ассоциированную со статинами, как жалобы на боли в мышцах в сочетании в повышением уровня креатинкиназы в сыворотке больше чем в 10 раз верхней границы нормы [11]. Консенсус специалистов по данному вопросу определяет статин-ассоциированные миопатии как: а) вероятность наличия такой патологии на основании клинических симптомов на фоне приема статинов в сочетании с повышением уровня креатинкиназы и их снижения после прекращения приема статинов (Consensus group Definition EAS Consensus Pane); б) комплекс мышечных симптомов, связанных с приемом статинов (ноющие боли, проксимальная моторная слабость, усталость и боли в спине), в сочетании с повышением уровня креатинкиназы (Statin Muscle Safety Task Force) [цит. по ссылке 8]. Отмечается, что боли в суставах, ночные судороги в ногах или локализованная боль не являются симптомами миопатии. Рабдомиолиз определяется на основании: а) повышения уровня креатинкиназы >10 000 Ед/л, независимо от функции почек, или б) 10-кратное превышение уровня креатинкиназы (по отношению к верхней границы нормы) в сочетании с ухудшением функции почек, миалгией и/или необходимостью внутривенной гидратации.

Если у пациента есть симптомы миалгии и уровень креатинкиназы не превышает пятикратно верхнюю границу нормы, целесообразно повторить измерение через неделю, не прекращая терапию статинами. Если уровни креатинкиназы выше в пять раз и более верхней границы нормы, терапию статинами целесообразно прекратить с повторной оценкой уровня креатинкиназы через 7 дней. В том случае, если после отмены статина (в течение 2–4 недель при уровне креатинкиназы меньше чем в 4 раза и 6 недель при уровне больше чем в 4 раза) симптомы миалгии исчезли и уровень креатинкиназы сохраняется в пределах нормы, целесообразно возобновить терапию, назначив тот же или другой статин, но в более низкой дозе. Рецидив симптомов при назначении другого статина,

меньшей дозы и/или сохранении повышенного уровня креатинкиназы требует повторной оценки состояния пациента и изменения липидснижающей терапии [5, 7, 8, 11].

Статины целесообразно отменить и в том случае, если симптомы миалгии и причины повышения уровня креатинкиназы точно не установлены (особенно в тех случаях, когда у пациента на протяжении предшествующих 3 месяцев на фоне приема статинов не было проявлений миопатии) [11]. Отмечается, что миалгия и повышение уровня креатинкиназы могут быть обусловлены предшествующей значительной физической нагрузкой, травмами, падениями, инфекцией, лихорадкой с ознобом, гипотиреозом, отравлением угарным газом, полимиозитом, дерматомиозитом, ревматической полимиалгией, злоупотреблением алкоголем и наркотиками. Риск развития миопатии во время терапии статинами выше у пациентов пожилого возраста (особенно пожилых женщин), с нарушениями функции почек или печени, сахарным диабетом с признаками жирового гепатоза, после хирургической операции, реперфузии миокарда. Некоторые препараты метаболизируются так же, как статины, и в результате одновременного приема со статинами могут увеличить концентрацию статина в крови и риск развития миопатии. Следует отметить, что Американская ассоциация сердца опубликовала отдельный документ, посвященный лекарственному взаимодействию статинов (в данной статье не рассматривается) [17].

В рекомендациях NICE отмечается, что до сих пор не сняты противоречия в отношении воздействия статинов на другие хронические болезни, связанные с процессами старения (деменция, болезнь Паркинсона, возрастная макулярная дегенерация) [11]. В случаях если на фоне терапии статинами регистрируются когнитивные нарушения или ухудшение памяти, экспертная группа ACC/AHA [2] рекомендует провести дифференциальную диагностику – связаны ли симптомы с приемом статинов или нет (развитие новых или ухудшение имеющихся психоневрологических состояний). Другие рекомендации не содержат такой информации [6, 8].

Другие липидснижающие препараты

Фактически во всех рекомендациях от 2016 г. отмечается, что другие лекарственные препараты не могут быть альтернативой статинам и используются в случае отсутствия противопоказаний / непереносимости статинов или в дополнение к ним.

Эзетимиб

Эзетимиб селективно ингибирует всасывание холестерина и некоторых растительных стеринов в тонком кишечнике. Эзетимиб является первым после статинов препаратом, который в рекомендациях от 2016 г. рассматривается как препарат выбора при недостаточной эффективности статинов и диеты, учитывая профиль его безопасности и переносимости [6, 7, 8]. Назначение эзетимиба в качестве монотерапии возможно при хронических формах ИБС (в том числе у больных с семейной гиперхолестеринемией), если терапия статинами противопоказана или имеет место их плохая переносимость [8, 11]. Рекомендуемые дозы – 10 мг/сутки [7, 8].

Уровень ХС ЛПНП снижается под воздействием препарата (монотерапия) примерно на 18%; уровень снижения ХС ЛПНП при комбинированной терапии со статинами зависит от дозы статина, и добавление эзетимиба к любой дозе статина дает дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 15–20% (по данным, представленным в ECS (2016)), до 25% согласно рекомендациям ACC (2016) [7, 8]. Препарат не рекомендуется применять больным с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью, совместно с циклоспорином.

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9):

Представителями данного класса препаратов на сегодня являются алирокумаб, эволокумаб. Их действие основано на регуляции гомеостаза рецепторов ХС ЛПНП путем ингибиции пропротеинконвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9). На фоне моно- или комбинированной терапии возможно снижение ХС ЛПНП на 60% [12]. Согласно рекомендациям ACC (2016) отмечается, что при добавлении алирокумаба к максимально переносимой дозе статинов ХС ЛПНП снижается дополнительно на 45% при дозе препарата 75 мг и 58% – при дозе 150 мг [7]. При добавлении эволокумаба к максимально переносимой дозе статинов ХС ЛПНП снижаются дополнительно на 64% (140 мг каждые 2 недели) и 58% (420 мг каждые 4 недели). Результаты о долгосрочной безопасности и влиянии на сердечно-сосудистые события по данным нескольких крупных исследований ожидаются в 2017–2018 гг.

Согласно рекомендациям ACC (2016), CCSG (2016) и ESC (2016), ингибиторы PCSK9 показаны в дополнение к соответствующей диете, статину и эзетимибу, если на максимально переносимых дозах статина и эзетимиба не были достигнуты цели терапии [6, 7, 12] и вероятная польза от достижения целевого уровня превышает риск побочных эффектов (при условии обсуждения с пациентом вопросов польза/риск/стоимость) [6]. Критериями дополнительного назначения препаратов данной группы, согласно рекомендациям ESC (2016), являются: а) уровень ХС ЛПНП >3,6 ммоль/л (>140 мг/дл) или б) ХС ЛПНП >2,6 ммоль/л (>100 мг/дл) в сочетании с быстрым прогрессированием «атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни» (повторный ОКС, повторная внеплановая реваскуляризация, повторное ОНМК в течение 5 лет от первичного события) [12]. Препараты данной группы показаны

также, если ИБС развивается на фоне семейной гиперхолестеринемии или имеет место миопатия на фоне высоких доз статинов. В рекомендациях NICE «по оценке технологий» от 2016 г. указано, что алирокумаб показан при сочетании таких форм ИБС, как наличие в анамнезе госпитализации с ОКС и/или реваскуляризации миокарда с первичной гиперхолестеринемией, если на фоне другой липидснижающей терапии уровень ХС ЛПНП > 4 ммоль/л или >3,5 ммоль/л – при поражении сосудов 2 бассейнов [13].

Обращает внимание то, что, кроме отдельных побочных эффектов, на фоне препаратов данной группы зарегистрировано увеличение когнитивных нарушений (эволокумаб 0,9% по сравнению с плацебо – 0,3% и алирокумаб/плацебо 1,2% против 0,5%) [7].

Секвестранты желчных кислот (колестирамин, колестипол, колесевелам)

По своему химическому составу колестирамин, колестипол относятся к ионообменным смолам, связывают желчные кислоты в кишечнике и препятствуют их реабсорбции; не всасываются в системный кровоток. Средний уровень снижения ХС ЛПНП на фоне монотерапии колесевеламом составляет 15% (6 таблеток в день); колестирамином: 10,4%; колестиполом: в дозах 5, 10 и 15 г на 16,3, 22,8 и 27,2% [7]. В рекомендациях ESC (2016) отмечается, что все исследования, продемонстрировавшие снижение уровня ХС ЛПНП на фоне приема препаратов данной группы, были проведены до создания современных гиполипидемических препаратов [8]. В настоящее время секвестранты желчных кислот рассматриваются в качестве компонента терапии в сочетании со статинами и/или эзетимибом на индивидуальной основе с учетом возможной пользы и рисков [6, 7].

Учитывая, что секвестранты желчных кислот могут увеличить уровень триглицеридов на 15%, ESC не рекомендует использовать их в качестве монотерапии, если уровень триглицеридов выше чем 200 мг/дл [3]. В рекомендациях ACC/AHA (2013) препараты этой группы не рекомендуется использовать при уровне триглицеридов натощак ⩾300 мг/дл или гиперлипопротеинемии III типа [2]. Более высокий уровень триглицеридов (выше чем 400 мг/дл) указан в качестве противопоказания в рекомендациях [4, 10, 11].

Препараты обладают свойством потенциального взаимодействия с рядом препаратов, что необходимо учитывать у пациентов с полиморбидной патологией, требующей полифармакотерапии.

Комбинированная терапия липидснижающими препаратами

Поскольку все профессиональные рекомендации были направлены на достижение целевых уровней липидов, комбинированная терапия (статины – фибрат, статины – ниацин и статины – эзетимиб) стала обычной практикой. Показания к комбинированной терапии могут рассматриваться только на индивидуальной основе; принимая во внимание и дополнительные затраты, и сложность режима приема препаратов, и риск развития побочных эффектов [1, 2, 4, 6, 11], в 2014 г. рабочая группа VA/DoD выступила против рутинного использования комбинированной терапии в том случае, если пациенты с ИБС удовлетворительно переносят статины [5]. Причина в том, что, по мнению рабочей группы, другие группы препаратов лишь незначительно снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний и изучены в ограниченных популяциях. Согласно рекомендациям ACC (2016) рассмотрение вопроса назначения комбинированной терапии пациентам с ИБС целесообразно в том случае, если на фоне полной дозы статинов или плохой переносимости статинов не удается достичь снижения ХС ЛПНП на 50% от исходного уровня [7]. В то же время в рекомендациях отмечается, что уровень холестерина ХС ЛПНП не является критерием для дополнительной терапии, это только фактор, который может рассматриваться в более широком контексте клинической ситуации отдельного пациента, учитывая его предпочтения. Обсудить возможность дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых событий, потенциальные нежелательные явления комбинированной терапии, соотношение польза/риск/стоимость/качество жизни, влияние на коморбидную патологию и предполагаемую продолжительность жизни рекомендуется с пациентами, у которых имеется коморбидная патология, которая может усугублять течение ИБС (сахарный диабет, хроническое заболевание почек), или если ИБС сочетается с наследственной гиперхолестеринемией или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом.

В рекомендациях ACC (2016) рассматриваются несколько алгоритмов комбинированной терапии, в зависимости от особенностей течения, возраста, сопутствующей патологии и уровня ХС ЛПНП на фоне терапии статинами [7]. В других рекомендациях показания/ограничения комбинированной терапии сформулированы очень кратко, обращается большее внимание на описание показаний к отдельным группам препаратов [6, 8].

Эзетимиб в настоящее время рассматривается как препарат выбора при назначении комбинированной терапии в случае недостаточной эффективности терапии или из-за невозможности проведения высокоинтенсивной терапии статинами из-за побочных эффектов [2, 6, 7, 11, 12]. В то же время рекомендации о выборе препаратов третьего и четвертого ряда для комбинированной терапии основаны на экспертных мнениях специалистов, участвующих в их разработке. Препараты группы PCSK9 в рекомендациях ESC [12] рассматриваются в качестве препаратов 3-го ряда (после эзетимиба), а в рекомендациях ACC [7] в качестве препаратов

4-го ряда (после назначения секвестрантов жирных кислот и фибратов). В рекомендациях ESC и CCSG [6, 8] секвестранты желчных кислот рассматриваются как альтернатива в случае непереносимости эзетимиба или непереносимости статинов (в сочетании с эзетимибом).

Методы и препараты, используемые в особых ситуациях

Липаферез (аферез)

Липаферез (аферез) – вид плазмафереза, в процессе которого из крови удаляются апоВ- липопротеины, ХС ЛПНП. В рекомендациях ACC, ESC и NICE [7, 8, 11] указывается на возможность применения афереза для лечения пациентов с ИБС и семейной гиперхолестеринемией, невосприимчивых к фармакологическому лечению и диетотерапии при ХС ЛПНП > 200 мг/дл. Среднее снижение ХС ЛПНП может составлять до ~50–60% от исходного уровня. ХС ЛПНП увеличивается после каждой сессии афереза, но не возвращается к первоначальному уровню. Ограничения: стоимость, ограничение доступности (наличие экстракорпоральной техники и географическая доступность для пациентов), требует много времени, нет доказательств снижения сердечно-сосудистых событий (только гипотетические предположения), побочные эффекты.

Фибраты: гемфиброзил, фенофибрат и фенофибрат микронизированный

Фибраты угнетают образование триглицеридов в печени и ускоряют их выведение из крови. Согласно рекомендациям ESC (2016) в проведенных 5 рандомизированных исследованиях были получены противоречивые результаты в плане влияния препаратов данной группы на сердечно-сосудистые события [8]. Все рекомендации [за исключением 7] отмечают возможность и целесообразность назначения фибратов в случаях тяжелой гипертриглицеридемии как препарат второго ряда в сочетании со статинами. При назначении фибратов возможно снижение уровня триглицеридов на 30–50%, общего холестерина на 5–20%, увеличение ЛПВП на 10–20%. Назначение фибратов в сочетании со статинами нецелесообразно больным с целым рядом других хронических заболеваний [2, 3, 4, 5, 6].

Ингибиторы транспортного белка холестериновых эфиров (cholesteryl ester transfer protein, CETP), в рекомендациях ESC [8] указывается также на возможность их назначения, несмотря на отсутствие убедительных доказательств целесообразности такого подхода в случае развития статин-ассоциированной миопатии и недостижения целевых результатов снижения ХС ЛПНП на фоне применения эзетимиба, фибратов, секвестрантов желчных кислот. Препараты данной группы указываются в одном ряду с ингибиторами PCSK9. В других рекомендациях данная группа препаратов не упоминается.

Ломитапид связывает и ингибирует микросомальный белок – переносчик триглицерида, предотвращая образование Apo B хиломикронов и ХС ЛПНП. Среднее снижение ХС ЛПНП от базового уровня может составить 40% [7]. Препарат может способствовать снижению ХС ЛПНП, общего холестерина, апо В, и холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности [7, 8]. Таким образом, если ИБС развилась на фоне гомозиготной наследственной гиперхолестеринемии, его применение может быть обоснованным. Однако влияние ломитапида на частоту сердечно-сосудистых событий еще не изучено [6, 7]. В рекомендациях от 2012–2014 гг. данный препарат не упоминается.

Спорные и необщепринятые методы лечения

Никотиновая кислота (ниацин) – согласно ICSI может рассматриваться в качестве монотерапии при стабильной стенокардии в случае непереносимости статинов или фибратов, поскольку было показано, что монотерапия никотиновой кислотой (3 г/сут) приводила к снижению смертности на 11% по сравнению с плацебо, снижая уровень триглицеридов на 20–40%, уровень ХС ЛПНП на 6–25% и повышая уровень ЛВП на 15–35% [4]. Однако в рекомендациях ESC [8] отмечается, что в настоящее время никотиновая кислота практически не применяется в Европе из-за выраженных побочных эффектов и противопоказаний. В рекомендациях ACC от 2016 г. препарат не упоминается [7], а в рекомендациях CCSG отмечается возможность его применения в тех случаях, когда целевой уровень ХС ЛПНП на фоне терапии препаратами 1 и 2 ряда не достигнут(или эти препараты не могут использоваться) [6].

Мипомерсен относится к антисмысловым олигонуклеотидам (длинные последовательности нуклеотидов ДНК в хромосомах), действие которых высокоспецифично для определенного процесса в клетке. Целевая мишень воздействия мипомерсена – матричная РНК для апо В-100, аполипопротеина ХС ЛПНП и метаболического предшественника. В 2012 и 2013 гг. EMA отказалась утверждать его для использования на рынке в Европе по причинам сомнительной безопасности, препарат также не зарегистрирован в Канаде. Отмечается, что препарат может использоваться отдельными пациентами с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к гиполипидемической терапии и диете с целью снижения ХС ЛПНП, апо В, общего холестерина [6, 7]. Среднее снижение ХС ЛПНП составляет 25%, но влияние мипомерсена на сердечно-сосудистые события не доказано.

Хелатные соединения представляют собой комплексное соединение аминокислот с ионами минералов. В рекомендациях ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS 2012 г. хелатная терапия была отнесена

к классу III (не рекомендуется к использованию для снижения симптомов или сердечно-сосудистых осложнений для всех пациентов с ИБС) [1]. Однако после повторного пересмотра результатов исследований и экспертных консультаций в консенсусе специалистов от 2014 г. ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS указано на возможность использования такой терапии в лечении хронических форм ИБС, несмотря на определенные сомнения относительно ее эффективности и целесообразности [14]. Хелатная терапия не упоминается в других рекомендациях.

Биодобавки

Фитостеролы. Механизм действия полностью не ясен, предполагается, что они препятствуют всасыванию холестерина из кишечника. Влияние фитостеролов на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность не изучалось [7, 8]. В то же время CCSG присвоило градацию «сильный уровень рекомендаций, высокое качество доказательств» рекомендации по потреблению фитостеролов >2 г/сут с целью коррекции дислипидемии [6]. Рекомендации ESC (2016), описывая их возможное влияние на липиды, не содержат конкретных показаний/противопоказаний к их применению. В рекомендациях ACC (2016) показания сформулированы следующим образом: ежедневное употребление пищевых продуктов, содержащих по меньшей мере (I) 0,65 г фитостеролов на порцию), два раза в день (в сутки по меньшей мере 1,3 г) может способствовать снижению ХС ЛПНП. (II) 1,75 г фитостеролов на порцию два раза в день (по меньшей мере 3,4 г), возможно, снизит риск неблагоприятных событий, связанных с ИБС. Среднее снижение ХС ЛПНП составляет 5–15% при употреблении в пищу фитостеролов 2 г/день; снижение уровня ХС ЛПНП не увеличивается при дозах выше ~3 г/день [2].

Растворимые/вязкие волокна. Механизм действия – препятствование всасыванию холестерина и желчных кислот в тонком кишечнике. В рекомендациях ACC и CCSG [6, 7] растворимые волокна рекомендуются как часть диеты с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина, могут уменьшить риск ССС. Несмотря на свидетельства о снижении уровня ХС ЛПНП, данных о влиянии на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий нет (исследования не проводились). В рекомендациях NICE и ESC нет рекомендаций по их применению.

Омега-3 жирные кислоты. В рекомендациях AHA/ACC [2] указывается на целесообразность назначения пациентам со стабильной ИБС омега-3 жирных кислот в виде капсул, в которых содержится соответствующее количество эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты. Отмечается, что поскольку в разных биодобавках существуют различия в количестве этих веществ в каждой капсуле, необходимо объяснить пациенту, как вычислить их необходимое суточное количество. Согласно рекомендациям ESC, NICE и ICSI омега-3 жирные кислоты в виде биодобавок не рекомендуются в качестве средства, влияющего на липидный спектр, и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [3, 4, 11]. В то же время в рекомендациях NICE отмечается, что нет и доказательств вреда такого потребления, и если люди хотят их использовать, то не следует этому препятствовать [11]. Рекомендации ACC и ESC [7, 8] не содержат конкретных показаний/противопоказаний к их применению.

Заключение

Таким образом, в рассмотренных рекомендациях имеются некоторые различия в формулировке целей липидснижающей терапии. Уровень ХС ЛПНП предлагается рассматривать как целевой критерий лечения, так и как критерий ответа на липидснижающую терапию; имеется небольшая вариабельность по целевым количественным показателям ХС ЛПНП. В рекомендациях по липидснижающей терапии от 2016 г. статины указываются как препараты выбора для пациентов с ИБС, и в случае их непереносимости, недостаточной эффективности рекомендуется назначать эзетимиб. Препаратами третьего ряда являются секвестранты желчных кислот и ингибиторы PCSK9. В особых ситуациях могут быть использованы другие препараты. Все рекомендации профессиональных сообществ содержат информацию о методах лечения / препаратах, которые имеют очень слабую доказательную базу и/или которые можно назвать спорными, альтернативными методами лечения. Не все рекомендации придерживаются буквенно-цифровой классификации уровня доказательств и показаний к применению методов лечения, в рекомендациях консенсуса экспертов отсутствует такой подход. Часть показаний к применению, выбору и последовательности назначения препаратов основана на согласованном экспертном мнении группы специалистов, выступающих от имени профессиональных сообществ, и отражает существующие на сегодня знания в области медицины, традиции и принятые в конкретной стране принципы оказания медицинской помощи. В текстах рекомендаций прослеживается тенденция к указанию цели применения того или иного методалечения / препарата, учитывая проведенные исследования и изучаемые эффекты (например, снижение риска ССС или только уровня липидов).

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. *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, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol. 2012;60 (24):e44-e164.*
2. *Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2): S1-45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.*
3. *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, Sabaté 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, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos 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, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh 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. Task Force Members. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ebt296.*
4. *Goblirsch G, Bershow S, Cummings K, Hayes R, Kokoszka M, Lu Y, Sanders D, Zarling K. Stable coronary artery disease. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013 May. 71 p. https://www.icsi.org/_asset/t6bb6a/scad.pdf.*
5. *Downs JR, Grady D, Kelley C, Logan A, McConnell M, O'Malley PG, Giessmann T, Hulten EA, Azra Khan, Pino MC, Sall JL, Selvester R, Rodgers M Eric, Sutton R, Degenhardt E; Sall JL, Goodman C, Idoko-Pean J, Jones C, Kleiner H, Stettler N, Reston J, Stacey Uhl, Murphy F. VA/DoD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia for cardiovascular risk reduction. Washington (DC): Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2014 Dec. 112 p.*
6. *Anderson TJ, Grégoire 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):1263-1282. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.510. (CCSG).*
7. *Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC Jr. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDC-cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol.2016;68(1):92-125. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.519.*
8. *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 FD, Løchen 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 WM; Authors/Task Force Members. 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 J Prev Cardiol. 2016l;23(11):NP1-NP96. doi: 10.1177/2047487316653709.*
9. *Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Assocciation for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;253:281-344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.*
10. *Stable angina: management. NICE Clinical guideline [CG126] Last updated: August 2016 https://www.nice.org.uk/guidance/cg126/chapter/1-Guidance#anti-anginal-drug-treatment.*

11. *Cardiovascular disease: risk assessment and reduction,including lipid modification. NICE guidelines [CG181] Published date: July 2014 Last updated: July 2016 https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/chapter/1-Recommendations#lipid-modification-therapy-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cvd-2.*
12. *Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, Lüscher TF, Sinning D, Tokgözo lu L, Wiklund O, Zamorano JL, Pinto FJ, Catapano AL; European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. European Heart Journal (2016) Oct 27 doi:10.1093/eurheartj/ehw480.*
13. *Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance [TA393] Published date: 22 June 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/ta393/chapter/1-Recommendations.*
14. *Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, Fonarow GC, Lange RA, Levine GN, Maddox TM, Naidu SS, Ohman EM, Smith PK. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. Circulation. 2014;130:1749-67. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.*
15. *Ward T. US Lipid Guidelines Revisited: Any Regrets? (источник http://www.medscape.com/viewarticle/866066#vp_3).*
16. *Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta analysis. BMJ. 2003 Jun 28;326 (7404): 1423. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1423.*
17. *Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016 Nov 22;134(21):e468-e495. DOI:10.1161/CIR.0000000000000456.*

Анализ результатов исследования ACCORD–Lipid . Положительное влияние комбинированной терапии статина и фенофибрата у больных сахарным диабетом 2 типа

Н. Б. Горнякова, И. В. Сергиенко
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, Москва

Абстракт

Статья посвящена анализу результатов исследования ACCORD Lipid – фрагменту крупного исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете), где впервые оценивалась клиническая эффективность комбинированной терапии с использованием статина и фибрата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с монотерапией. Наибольший интерес в данном исследовании представляли результаты, полученные в подгруппе пациентов с исходно высокими триглицеридами (ТГ) (≥2,30 ммоль/л) и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (≤0,88 ммоль/л), где определялось достоверное уменьшение частоты наступления первичной точки: и составила 12,4% при терапии фенофибратом против 17,3% в группе контроля, в то время как у всех остальных участников 10,11% против 10,11% соответственно (p = 0,057) не имело различий.

Резюме: *добавление фенофибрата к симвастатину у больных сахарным диабетом с высоким сердечно-сосудистым риском не привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции пациентов. Однако было достигнуто снижение первичной конечной точки при анализе группы пациентов с высокими ТГ и низкими ЛПВП, в группе комбинированной терапии симвастатина и фенофибрата наблюдалось достоверное снижение относительного сердечно-сосудистого риска на 31% в сравнении с группой монотерапии симвастатином.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, дислипидемия, фенофибрат, ХС-ЛПВП, симвастатин, инсульт, триглицериды, инфаркт миокарда.*

Analysis of the results of the ACCORD Lipid study. The positive effect of combined therapy of statin and fenofibrate in patients with type 2 diabetes mellitus

N. B. Gornyakova, I. V. Sergienko
National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

In this article analyzed the results of the ACCORD Lipid study, a fragment of a major ACCORD study (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), which first evaluated the clinical efficacy of combination therapy with statin and fibrate in patients with type 2 diabetes and a high risk of cardiovascular disease, compared with monotherapy. Of greatest interest in this study were the results obtained in a subgroup of patients with initially high triglycerides (TG) (≥2.30 mmol/L) and low-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (≤0.88 mmol/L), where it was determined a significant decrease in the frequency of the onset of the primary endpoint, and was 12.4% when treated with fenofibrate versus 17.3% in the control group, while in all other participants 10.11% versus 10.11%, respectively (p = 0.057), not had differences.

Summary: *The addition of fenofibrate to simvastatin in patients with diabetes mellitus with high cardiovascular risk did not lead to a decrease in cardiovascular morbidity and mortality in the general population of patients. However, a reduction in the primary endpoint was achieved, in the analysis of a group of patients with high TG and low HDL-C, a significant reduction in the relative cardiovascular risk by 31% compared with the simvastatin monotherapy group was observed in the combination therapy group for simvastatin and fenofibrate.*

Keywords: *ischemic heart disease, diabetes mellitus, dyslipidemia, fenofibrate, HDL-C, simvastatin, stroke, triglycerides, myocardial infarction.*

Применение статинов у больных сахарным диабетом (СД) приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности. Однако и на фоне такой терапии риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) остается высоким. Эти наблюдения привели к тому, что Совет по лечению взрослых пациентов (Adult Treatment Panel, ATP) признал СД 2 типа эквивалентным ишемической болезни сердца с точки зрения целей терапии, а также рекомендовал проводить подобным пациентам интенсивную коррекцию факторов риска [1, 2].

Диабетическая дислипидемия представлена в основном гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). При лечении такой дислипидемии монотерапия статинами или фибратами умеренно эффективна в отношении нормализации уровня липидов. Даже несмотря на достижение целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $<1{,}8$ ммоль/л высокими дозами статинов, у пациентов с уровнем триглицеридов (ТГ) $\geqslant 2{,}3$ ммоль/л риск сердечно-сосудистых событий возрастает на 56% (PROVE IT-TIMI 22 study) [3] и на 39% возрастает при низком уровне ХС-ЛПВП (TNT study) [4]. Очевидно, что этот остаточный риск связан именно с низким уровнем ХС-ЛПВП и/или высоким уровнем ТГ. В отношении лечения данного вида нарушения липидного обмена, наиболее часто встречающегося у пациентов с сахарным диабетом, более эффективна комбинированная терапия статинами и фибратами. Однако влияние комбинированной терапии на риск ССЗ и ее профиль безопасности недостаточно изучались ранее.

Анализ крупных рандомизированных исследований, проведенных с фибратами (HHS (1998 г.) VA-HIT (1999 г.), BIP (2000 г.), FIELD (2005 г.)), подтверждает предположение, что добавление фибрата к статинам следует рассматривать с точки зрения уменьшения риска ССЗ, особенно в условиях остаточной дислипидемии (табл. 1). ACCORD-Lipid стало пятым крупным рандомизированным клиническим исследованием, продемонстрировавшим снижение частоты ССЗ при применении фибратов, особенно у пациентов с высокими значениями ТГ и/или низкими значениями ХС-ЛПВП, при наличии или отсутствии сахарного диабета.

Исследование ACCORD-Lipid являлось одним из трех частей общего исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете). В исследовании ACCORD-Lipid проверяли гипотезу о том, может ли комбинированная терапия фибратами и статинами, направленная

Таблица 1. Клинические исследования по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при терапии фибратами [5]

Исследование	Год публикации данных	Препарат	Снижение риска ИБС (первичная конечная точка)
HHS	1987	Гемфиброзил	34% ($p < 0{,}02$)
VA-HIT	1999	Гемфиброзил	22% ($p < 0{,}006$)
BIP	2000	Безафибрат	7,3% ($p = 0{,}26$)
FIELD	2005	Фенофибрат	11% ($p = 0{,}16$)
ACCORD-Lipid	2010	Фенофибрат	8% ($p = 0{,}32$)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; HHS – Helsinki Heart Study – Хельсинкское исследование сердца (1998 г.); VA-HIT – Veteran's Affairs HDL Intervention Trial – Интервенционное исследование ЛПВП Управления по делам бывших военнослужащих (1999 г.); BIP – Bezafibrate Infarction Prevention – Профилактика инфаркта миокарда при применении безафибрата (2000 г.); FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes – Исследование применения фенофибрата и снижения частоты явлений при сахарном диабете (2005); ACCORD-Lipid Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете.

на повышение уровня ХС-ЛПВП и снижение уровня ТГ в дополнение к снижению уровня ХС-ЛПНП, при условии хорошего гликемического контроля, снизить риск ССЗ в большей степени, чем использование статинов в монотерапии с целью снижения уровня ХС-ЛПНП. Фибратом, используемым в исследовании ACCORD-Lipid, был фенофибрат, а статином – симвастатин.

В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ACCORD-Lipid было включено 5518 больных СД 2-го типа с уровнем гликозилированного гемоглобина от 7,5% или выше, в возрасте 40–79 лет, с уровнем ХС ЛПНП 1,55–4,65 ммоль/л, ТГ ⩽ 8,5 ммоль/л без гиполипидемической терапии и ⩽ 4,5 ммоль/л на фоне нее. Все пациенты были разделены на 2 группы для получения фенофибрата 160 мг/сут или плацебо на фоне лечения симвастатином в дозе 20 или 40 мг/сутки. В группу приема статинов и фенофибрата были рандомизированы 2765 участников, в группу контроля вошли 2753 пациента на прием статинов и плацебо. Средний период наблюдения составил 4,7 года, при этом оценивали влияние исследуемой терапии на частоту первичных конечных точек со стороны ССЗ (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний). Второстепенные исходы включали комбинацию основного исхода и реваскуляризацию или госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности (табл. 2).

За время наблюдения в группе, принимавшей фибрат + симвастатин, отмечено снижение ХС-ЛПНП с 2,59 до 2,10 ммоль/л против с 2,61 до 2,07 ммоль/л в контрольной группе, получавшей комбинацию симвастатин + плацебо (p = 0,16), также было отмечено увеличение ХС-ЛПВП с 0,98 до 1,07 ммоль/л против с 0,99 до 1,05 ммоль/л

Таблица 2. Первичные и вторичные исходы. Адаптировано из [6]

Исходы	Фенофибрат, n = 2765		Плацебо, n = 2753		Отношение рисков (95%ДИ)	p
	n событий	Частота	с ТЭ (n = 100)	без ТЭ (n = 100)		
Первичный исход (основные фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события)	291	2,24	310	2,41	0,92 (0,79–1,08)	0,32*
Вторичные исходы – первичный исход плюс						
Реваскуляризация или госпитализация из-за застойной сердечной недостаточности	641	5,35	667	5,64	0,94 (0,85–1,05)	0,30
Основные коронарные события (фатальное коронарное событие – смерть от коронарной болезни сердца, нефатальный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия)	332	2,58	353	2,79	0,92 (0,79–1,07)	0,26
Нефатальный инфаркт миокарда	173	1,32	186	1,44	0.91 (0,74–1,12)	0,39
Инсульт						
Любой	51	0,38	48	0,36	1,05 (0,71–1,56)	0,80
Нефатальный	47	0,35	40	0,30	1,17 (0,76–1,78)	0,48
Смерть						
От любой причины	203	1,47	221	1,61	0,91 (0,75–1,10)	0,33*
От сердечно-сосудистых причин	99	0,72	114	0,83	0,86 (0,66–1,12)	0,26
Фатальная или нефатальная застойная сердечная недостаточность	120	0,90	143	1.09	0,82 (0,65–1,05)	0,10

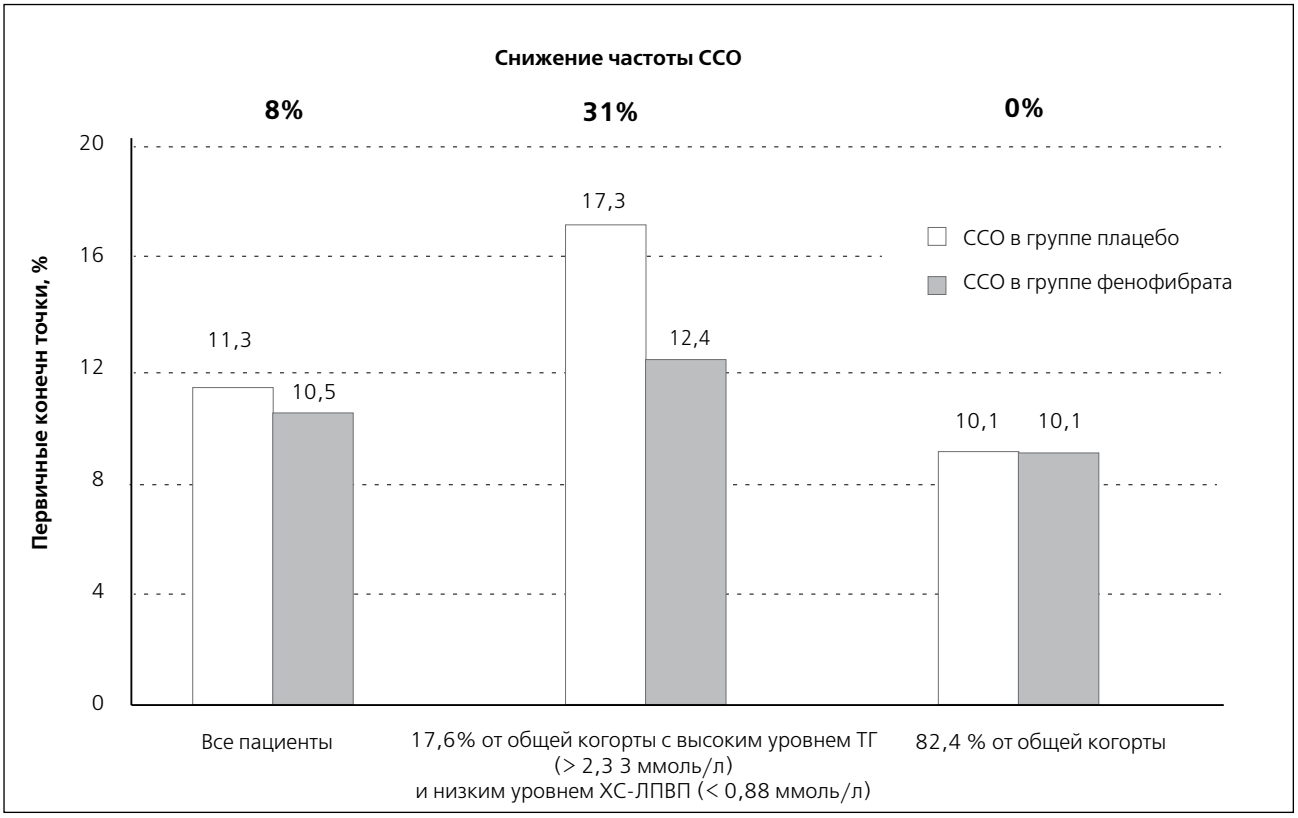
соответственно (p=0,01) и снижение ТГ с 1,85 до 1,38 ммоль/л против с 1,81 до 1,63 ммоль/л соответственно (p < 0,001).

Ежегодная частота наступления первичной конечной точки между группами не различалась: 2,2% в группе, принимавшей фенофибрат, против 2,4% в группе, принимавшей плацебо (отношение риска [ОР] – 0,92; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,79–1,08; p = 0,32). Также не получено статистически значимых различий между группами и для всех вторичных исходов, хотя частота застойной сердечной недостаточности снизилась на 22% (ОР 0,78, p = 0,1). Частота общей смертности составила 1,5% в год при терапии фенофибратом против 1,6% в группе плацебо (ОР – 0,91; 95% ДИ 0,75–1,10; p = 0,33).

Различия эффективности терапии были отмечены в зависимости от пола. Так, частота первичной конечной точки у мужчин составила 11,2% в группе фенофибрата против 13,3% в группе контроля, у женщин – 9,1% против 6,6% соответственно (p = 0,01). Потенциальные механизмы таких гендерно-специфических эффектов неизвестны, и поскольку подобные результаты не наблюдались в других исследованиях фибратов, то не исключено их случайное возникновение.

В исследовании ACCORD-Lipid отмечено незначимое общее снижение частоты ССО в общей когорте больных на фоне терапии фенофибратом на 8%. Тогда как при анализе первичных исходов в подгруппе пациентов с исходно высокими ТГ (⩾2,30 ммоль/л) и низким уровнем ХС ЛПВП (⩽0,88 ммоль/л), которые составили 17,6% (n = 941) от общей когорты исследуемых больных, определялось достоверное уменьшение частоты наступления первичной конечной точки, составившее 12,4% при терапии фенофибратом против 17,3% в группе контроля, в то время как у всех остальных участников 10,11% против 10,11% соответственно (p = 0,057). Таким образом, в этой подгруппе пациентов с исходно высокими ТГ (⩾2,30 ммоль/л) и низким уровнем ХС ЛПВП (⩽0,88 ммоль/л) комбинированная терапия фенофибратом и симвастатином привела к достоверному снижению относительного сердечно-сосудистого риска и ССО на 31% (p = 0,032) в сравнении с группой, принимавшей симвастатин и плацебо (рис. 1). Важно отметить, что неоднородность результатов в за-

Рис. 1. Исследование ACCORD-Lipid: первичные исходы в подгруппе с высоким уровнем ТГ (>2,3 ммоль/л) и низким уровнем ХС-ЛПВП (<0,88ммоль/л) в сравнении со всеми остальными пациентами во всей исследуемой когорте



Примечание: ССО – сердечно-сосудистое осложнение; ТГ – триглицериды. Числа над столбиками представляют собой процент пациентов в исследовании ACCORD-Lipid с развитием первичных ССО в течение всего периода наблюдения в зависимости от группы лечения. Адаптировано из [5].

висимости от пола, наблюдавшаяся в общей когорте исследования ACCORD-Lipid, не проявлялась в данной подгруппе пациентов [6].

Полученные результаты соответствуют сходным данным анализов по подгруппам из четырёх предшествующих исследований фибратов. Было обнаружено, что подгруппы с высокими значениями ТГ и низкими значениями ХС-ЛПВП (HHS, BIP и FIELD) характеризовались достоверным снижением частоты ССЗ (табл. 1) [5]. Таким образом, существуют весомые доказательства того, что фибраты снижают частоту ССЗ у пациентов с высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХС-ЛПВП. Несмотря на то, что ни в одном из этих исследований не доказана польза в отношении ССЗ при применении фибратов у пациентов с высоким уровнем ТГ и/или низким уровнем ХС-ЛПВП, постоянство результатов в этой популяции в пяти исследованиях впечатляет.

Положение, сформулированное в 2001 г. в ATP III, гласит, что добавление фибрата к статинам следует рассматривать с точки зрения уменьшения риска ССЗ, особенно в условиях остаточной дислипидемии (повышенный уровень ХС не-ЛПВП или ТГ или низкий уровень ХС-ЛПВП) после монотерапии статинами. Исследование ACCORD-Lipid представило новые доказательства, подтверждающие данную точку зрения, что частота ССЗ может быть снижена при добавлении фенофибрата к статинам у пациентов с СД, имеющих высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС-ЛПВП [1, 2].

Дополнительной целью исследования ACCORD-Lipid было определение безопасности комбинированной терапии фенофибратом и симвастатином. Положительный профиль по безопасности и эффективности комбинированной липидной терапии был получен в 2-летнем исследовании американских коллег, в котором у 310 больных оценивали эффективность и безопасность применения фенофибриновой кислоты 135 мг в сочетании с умеренными дозами статина (розувастатин 20 мг, 40 мг симвастатина или аторвастатина 40 мг) у больных со смешанной дислипидемией. В ходе исследования было отмечено повышение уровня ЛПВП на 17,4%, снижение ТГ на 46,4% и ЛПНП на 40,4%. Любые нежелательные эффекты не отличались между группами. Также не зафиксировано ни одного случая рабдомиолиза [7].

В ходе исследования ACCORD Lipid чуть больше 40% участников сообщали о болях в мышцах; однако их частота не различалась между группами фенофибрата и плацебо (40,1 % против 40,5% соответственно). Сообщения о мышечных болях редко были связаны с повышением активности креатинфосфокиназы как в группе фенофибрата, так и в группе плацебо (0,3% в обеих группах). Аналогичным образом частота сообщений исследователей о развитии миозита или рабдомиолиза также была низкой и равной в обеих группах (0,1%). Таким образом, комбинированная терапия фенофибратом и симвастатином не была связана с повышением риска развития миопатии.

В связи с этим важно отметить, что предшествующие исследования, свидетельствовавшие о повышенном риске миопатии при комбинированной терапии фибратами и статинами, в значительной степени проводились до регистрации фенофибрата в США в 1998 г. и в первую очередь отражали применение гемфиброзила в комбинации со статинами [8]. Фенофибрат не обладает эффектами глюкуронизации и окисления гидроксикислот статинов и не оказывает существенного влияния на концентрацию симвастатина или других статинов в плазме крови [9]. Таким образом, в соответствии с данными более поздних исследований [10], исследование ACCORD-Lipid свидетельствует о том, что комбинированная терапия фенофибратом и симвастатином имеет отличный профиль безопасности. Дополнительным преимуществом фенофибрата у пациентов с СД2 является то, что, в отличие от гемфиброзила, фенофибрат не является ингибитором CYP2C8 – фермента, ответственного за метаболизм многих пероральных сахароснижающих препаратов, включая розиглитазон, пиоглитазон, репаглинид и глибурид [11]. Подобный анализ был проведен в исследовании ACCORD-Lipid, по результатам которого обнаружено снижение частоты прогрессирования диабетической ретинопатии и нефропатии при терапии фенофибратом. Имеющиеся данные позволяют предположить, что, несмотря на повышение уровня креатинина, общее воздействие фенофибрата на функцию почек, по сути, может быть защитным. По крайней мере, об этом свидетельствует снижение альбуминурии [6, 12].

Исследование ACCORD показало, что, несмотря на агрессивную модификацию основных факторов риска, включая уровень глюкозы, артериальное давление и липидный профиль, пациенты с СД2 по-прежнему характеризуются высокой частотой основных ССО. При рассмотрении в контексте предшествующих исследований фибратов исследование ACCORD-Lipid представляет доказательства в поддержку применения фенофибрата у пациентов с СД2, у которых сохраняются значительная гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС-ЛПВП, несмотря на терапию статинами. Результаты исследования ACCORD-Lipid подтверждают рекомендации NCEP-ATP III, что у подобных пациентов фибраты, особенно фенофибрат, можно рассматривать в качестве вспомогательного средства при монотерапии статинами [1, 2, 13].

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection,Evaluation,and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Third Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection,Evaluation,and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-421.
2. Stone NJ,Robinson JG,Lichtenstein AH,Bairey Merz CN,Blum CB,Eckel RH,Goldberg AC,Gordon D,Levy D,Lloyd-Jones DM,McBride P,Schwartz JS,Shero ST,Smith SC Jr,Watson K,Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25Pt B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
3. Miller M1,Cannon CP,Murphy SA,Qin J,Ray KK,Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. J Am Coll Cardiol. 2008;19;51(7):724-30. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.038.
4. LaRosa JC1,Grundy SM,Waters DD,Shear C,Barter P,Fruchart JC,Gotto AM,Greten H,Kastelein JJ,Shepherd J,Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352(14):1425-35.
5. Elam M,Lovato L,Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus Clin Lipidol. 2011;6(1):9-20.
6. ACCORD Study Group,Ginsberg HN,Elam MB,Lovato LC,Crouse JR 3rd,Leiter LA,Linz P,Friedewald WT,Buse JB,Gerstein HC,Probstfield J,Grimm RH,Ismail-Beigi F,Bigger JT,Goff DC Jr,Cushman WC,Simons-Morton DG,Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362(17):1563-74. doi: 10.1056/NEJMoa1001282.
7. Kipnes MS1,Roth EM,Rhyne JM,Setze CM,Lele A,Kelly MT,Sleep DJ,Stolzenbach JC. Year two assessment of fenofibric acid and moderate-dose statin combination: a phase 3,open-label,extension study. Clin Drug Investig. 2010;30(1):51-61. doi: 10.2165/11319800-000000000-00000.
8. Graham DJ1,Staffa JA,Shatin D,Andrade SE,Schech SD,La Grenade L,Gurwitz JH,Chan KA,Goodman MJ,Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. JAMA. 2004 Dec 1;292(21):2585-90.
9. Bergman AJ1,Murphy G,Burke J,Zhao JJ,Valesky R,Liu L,Lasseter KC,He W,Prueksaritanont T,Qiu Y,Hartford A,Vega JM,Paolini JF. Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. J Clin Pharmacol. 2004;44(9):1054-62.
10. Enger C1,Gately R,Ming EE,Niemcryk SJ,Williams L,McAfee AT. Pharmacoepidemiology safety study of fibrate and statin concomitant therapy. Am J Cardiol. 2010 Dec 1;106(11):1594-601. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.07.041. Epub 2010.
11. Corsini A,Bellosta S,Devidson MH. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. Am J Card 2006;96:44K-49K.
12. Keech A,Simes RJ,Barter P,Best J,Scott R,Taskinen MR,Forder P,Pillai A,Davis T,Glasziou P,Drury P,Kesoniemi YA,Sullivan D,Hunt D,Colman P,d'Emden M,Whiting M,Ehnholm C,Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9500):1849-61.
13. Brinton EA,Rosenblit PD. ACCORD-Lipid: Does Adding a Fibrate to a Statin Prevent Atherosclerosis in Diabetes? Lipidspin 2010;8(3):5-8.

Оценка сократительной функции миокарда левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после проведения мануальной тромбоэкстракции: результаты трехлетнего наблюдения

А.С. Терещенко, Г.К. Арутюнян, Е.В. Меркулов, Д.М. Кайралиев, А.Э. Гроссман, А.Н. Самко[5]

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, Москва

Абстракт

Введение: *проведение мануальной тромбоэкстракции предотвращает эмболию дистального русла. Результаты исследований противоречивы. В проведенных исследованиях не было оценено влияние тромбоэкстракции на ремоделирование левого желудочка. Цель настоящего исследования – оценить влияние мануальной тромбоэкстракции на ремоделирование левого желудочка по данным ЭХО-КГ у пациентов с острым инфарктом миокарда.*

Материалы и методы: *включено 200 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Больные разделялись на 2 группы: с первичным чрескожным коронарным вмешательством (пЧКВ) и со спасительным ЧКВ (сЧКВ). После (11MnST) коронароангиографии больные рандомизировались на две подгруппы: ЧКВ с проведением тромбоэкстракции (ТЭ+) и стандартного ЧКВ (ТЭ-). За год наблюдения оценивались ЭХО-КГ-показатели: фракция выброса (ФВ), конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), индекс асинергии (ИА).*

Результаты: *через 1 год наблюдения ФВ ЛЖ в подгруппе пЧКВ ТЭ+ увеличилась на 4,99%, $p < 0,001$; в подгруппе пЧКВ ТЭ- прирост ФВ ЛЖ составил 3,78%, $p = 0,003$. В группе сЧКВ ТЭ+ ФВ в течение года достоверно не улучшилась. В группе сЧКВ ТЭ- ФВ ЛЖ увеличилась на 2,35% ($p = 0,006$). КДО ЛЖ через год увеличился во всех подгруппах, меньше всего у больных с пЧКВ ТЭ+. КСО в течение года во всех группах достоверно не изменялся. ИА в группах пЧКВ ТЭ+ и сЧКВ ТЭ- достоверно снизился, в других группах не изменился. Трехлетний анализ показал достоверный прирост ФВ во всех группах наблюдения. Наибольший прирост ФВ отмечался в группе пЧКВ ТЭ+ и составил 6% ($p = 0,001$). Наименьший прирост в группе сЧКВ ТЭ+ и составил чуть более 2% ($p = 0,002$). Наибольшее увеличение объемных показателей ЛЖ было зафиксировано у больных из группы сЧКВ ТЭ+ ($p < 0,05$). Достоверное улучшение локальной сократимости (снижение индекса асинергии) было только в группе пЧКВ ТЭ+.*

Заключение: *у пациентов с 11MnST, которым проводились пЧКВ и тромбоэкстракция, процессы ремоделирования ЛЖ (ФВ, КДО, КСО, ИА) протекают более благоприятно по сравнению с пЧКВ без тромбоэкстракции. При проведении спасительного ЧКВ, наоборот, выполнение ТЭ ассоциируется с худшими исходами.*

Ключевые слова: *инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда, мануальная тромбоэкстракция, ремоделирование левого желудочка.*

Assessment of myocardial contractile function of left ventricle in patients with STEMI after use of manual thrombus aspiration: results of three years of observation

A.S. Tereshchenko, G.K. Arutyunyan, E.V. Merkulov, D.M. Kayraliev, A.E. Grossman, A.N. Samko

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

Abstract

Introduction: *According to current guidelines on primary percutaneous coronary intervention (PCI), the routine use of manual thrombus aspiration is not essential in patients with STEMI (2015 ACC/AHA/SCAI Focus update). Nevertheless the results of the TOTAL trial angiographic sub-study demonstrated a statistically significant improvement in myocardial perfusion after manual thrombus aspiration. Moreover conducted trials did not assessed the impact of manual thromboaspiration on left ventricular remodeling. The purpose of our study was to evaluate the use of manual thrombus aspiration in patients with STEMI undergoing primary (pPCI) or rescue PCI (rPCI) and its impact on left ventricular remodeling.*

Materials and methods: *the study included 200 STEMI patients with primary (n=100) rescue PCI (n=100). After coronary angiography the patients were randomized in two groups: PCI with the use of manual thrombus aspiration (TA+) and standard PCI (TA-). At the one and three years follow-up we estimated ejection fraction (EF), end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESW) and asynergia index (IA).*

Results: *At one-year follow-up a greater improvement in LV ejection fraction was observed after primary PCI in the thrombus-aspiration subgroup compared with the standard PCI subgroup (4.99% vs 3.78%, respectively, p=0.003). In the TA- rescue PCI subgroup LVEF increase was 2.35% (p=0.006). EDW LV had increased in all subgroups, less in the TA+ primary PCI subgroup There were significant changes in the ESW during the year in all groups. AI significantly decreased in the TA+ primary PCI subgroup and TA+ rescue PCI subgroup. Three-year follow-up analysis showed a significant increase in LVEF in all groups. The greatest increase of LVEF was observed in TA+ primary PCI subgroup (6%, p=0.001). In TA- rescue PCI subgroup LVEF increase was just over 2% (p=0.002). The greatest increase in volume parameters of the left ventricle was recorded in patients from the TA+ rescue PCI subgroup (p< 0.05). Significant improvement of the local contractility was observed only in the TA+ primary PCI subgroup.*

Conclusion: *in patients with STEMI who underwent primary PCI with the use of manual thromboaspiration, the process of left ventricular remodeling tends to be more favorable compared to standard primary PCI. In the rescue PCI group, on the other hand, the implementation of the thrombus aspiration is associated with worse outcome.*

Keywords: *myocardial infarction, myocardial revascularization, manual thrombus aspiration, left ventricle remodeling.*

Введение

Ремоделированием левого желудочка называются структурные и геометрические изменения левого желудочка (ЛЖ), возникающие вследствие перенесенного крупноочагового инфаркта миокарда (ИМ). При этом прогноз пациентов ухудшается с выраженностью процессов ремоделирования в связи с более высоким риском развития сердечной недостаточности. Ремоделирование характеризуется главным образом дилатацией и изменением формы левого желудочка в инфарктной зоне вплоть до развития аневризмы. В ряде исследований было продемонстрировано, что полное восстановление антеградного кровотока после успешного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) инфаркт-связанной артерии (ИСА) благоприятно влияет на ремоделирование ЛЖ [1]. Поскольку патоморфологическим субстратом развития острого коронарного синдрома (ОКС) является наличие тромботических масс в просвете коронарных артерий, механическое воздействие на них во время ЧКВ может приводить к дистальной эмболии коронарного русла с развитием феноменов неполной реперфузии миокарда или её отсутствием (феномены slow-no-reflow) [2–4]. Это, в свою очередь, негативно сказывается на восстановлении функций ЛЖ [5, 6]. Мануальная тромбоэкстракция (ТЭ) – один из эффективных методов предотвращения дистальной эмболии коронарного русла [7, 8]. Положительное влияние мануальной ТЭ на восстановление кровотока по ИСА (на основании классификации TIMI) и на восстановление реперфузии на микроциркуляторном уровне (на основании шкалы Myocardial Blush Grade (миокардиального свечения)) отчётливо продемонстрировано в крупных рандомизированных исследованиях TAPAS и TASTE [9, 10]. В рандомизированных исследованиях TASTE и TOTAL не было показано преимуществ влияния мануальной ТЭ на развитие серьезных нежелательных кардиальных событий (смерть, повторный инфаркт миокарда, повторная госпитализация и реваскуляризация) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) по сравнению со стандартным ЧКВ [10, 11]. При этом оценка ремоделирования ЛЖ непосредственно после вмешательства и в отдаленном периоде в указанных исследованиях не проводилась. Стоит отметить, что в этих исследованиях не проводился

подробный анализ эхокардиографических показателей (ЭХО-КГ), таких как фракции выброса ЛЖ, оценка объемных показателей левого желудочка и других показателей, оценивающих функцию миокарда непосредственно после вмешательства и в отдаленном периоде. В нашем исследовании мы провели подробный анализ влияния мануальной ТЭ на изменение эхокардиографических показателей (ЭХО-КГ), отражающих процессы ремоделирования ЛЖ у пациентов с первичным ЧКВ и с ЧКВ после безуспешного тромболизиса (спасительное ЧКВ).

Материалы и методы

В исследование было включено 200 пациентов с ИМпST, госпитализированых в отдел неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ (ранее РКНПК), из них 159 (79,5%) мужчин и 41 (20,5%) женщина. Диагноз «ИМпST» устанавливался в соответствии с критериями Национальных рекомендаций по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST от 2013 года.

Критериями исключения из исследования были выраженная извитость или кальциноз коронарных артерий (в связи с невозможностью проведения ТЭ) и относительные противопоказания к коронароангиографии (КАГ) (выраженная почечная недостаточность, тяжелая аллергия на контрастный препарат и т. д.). Средний возраст пациентов составил 60,45 (59–61,89) года.

В зависимости от использования тромболитической терапии на догоспитальном этапе пациенты разделялись: на группу группа первичного ЧКВ (пЧКВ) (n=100) и группу спасительного ЧКВ (сЧКВ) после безуспешной ТЛТ (n=100). После проведения КАГ больные были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 подгруппы: без использования тромбоэкстракции (ТЭ-) и с использованием тромбоэкстракции (ТЭ+). Группы были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим характеристикам (табл. 1).

Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную медикаментозную терапию согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [12]. Перед проведением ЧКВ пациентам назначали ацетилсалициловую кислоту в нагрузочной дозе 300 мг и ингибитор P2Y12-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел или тикагрелор). Во время ЧКВ вводили антикоагулянты – нефракционированный гепарин или эноксапарин по принятым схемам. В отдельных случаях, в основном при осложнениях, во время ЧКВ использовали блокаторы гликопротеида IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов.

В качестве тромболитических препаратов использовали фибрин-специфические тромболитики (актилизе, тенектеплаза, проурокиназа).

Тромболитическая терапия считалась неэффективной при отсутствии снижения элевации сегмента ST на 50% в отведениях, в которых элевации сегмента ST были максимальные через 90 минут после начала ТЛТ.

При анализе ангиограмм до проведения ЧКВ оценивались проходимость и степень тромбоза коронарных артерий (табл. 2).

В группе сЧКВ исходно чаще наблюдался слабый антеградный кровоток, что связано с догоспитальным введением системной тромболитической терапии.

При проведении ЧКВ 155 (96,9%) пациентам были установлены стенты (из них 79,4% стенты без лекарственного покрытия и 20,6% стенты с лекарственным покрытием), 5 пациентам (3,1%) стенты не были установлены по техническим причинам.

Тромбоэкстракция проводилась при помощи аспирационного катетера QuickCat (Spectranetics, США) с направляющим катетером 6F. Аспирация тромба начиналась на расстоянии 2 см проксимальнее тромбоза. Далее катетер для тромбоаспирации медленно продвигался вперед с одновременным проведением аспирации до максимального удаления тромба из просвета коронарной артерии. В случае если после нескольких аспираций сохранялись признаки тромбоза, проводилась предилатация с помощью баллонного катетера небольшого диаметра.

Средний срок наблюдения составил 1174,4 ± 142,2 дня. Через три года больные приглашались на повторный визит.

Конечными точками исследования были показатели ЭХО-КГ, по которым оценивали ремоделирование ЛЖ: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), индекс асинергии (ИА). ЭХО-КГ проводилась при поступлении, перед выпиской (в среднем через 9 дней от развития ИМ) и через год. Больным выполнялась ЭХО-КГ на аппарате Vivid 7 (GE Medical Systems), оснащенном 2,5 и 3,5 МГц датчиками. Все изображения сохранялись в памяти ЭХО-КГ аппарата для последующего анализа данных. Измерение КДО, КСО и ФВ ЛЖ проводилось по формуле Симпсона в двухкамерной и четырехкамерной проекции. Индекс асинергии (ИА) был рассчитан путем суммирования баллов по каждому сегменту и деления на число анализируемых сегментов. Использовалась 16-сегментарная модель ЛЖ. Каждому сегменту присваивался балл в зависимости от его сократимости: нормокинез – 1 балл, гипокинез – 2 балла, акинез – 3 балла и дискинез – 4 балла.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Показатель	Первичное ЧКВ (n=100)	Спасительное ЧКВ (n=100)	p
Возраст, лет	59,85 [57,54–62,16]	61,04 [59,27–62,81]	0,523
Мужской пол	78 (78%) [68,93–85%]	81 (81%) [72,22–87,49%]	0,558
Индекс массы тела	28,47 [27,57–29,37]	27,64 [26,08–31,16]	0,130
Курение (да)	67 (72,04%) [62,19–80,15%]	70 (72,92%) [63,27–80,8%]	0,920
Сахарный диабет	13 (13%) [7,76–20,98%]	11 (11%) [6,25–18,63%]	0,815
Артериальная гипертония	61 (61%) [51,2–69,98%]	61 (61%) [51,2–69,98%]	0,873
Гиперлипидемия	55 (55%) [45,24–64,39%]	56 (56%) [46,23–65,33%]	0,340
Инфаркт миокарда в анамнезе	12 (12%) [7–19,81%]	7 (7%) [3,43–13,75%]	0,200
ОНМК в анамнезе	4 (4%) [1,57–9,84%]	2 (2%) [0,55–7%]	0,650
Реваскуляризация миокарда	11 (11%) [6,25–18,63%]	6 (6%) [2,78–12,48%]	0,175
ЧКВ	9 (81,82%) [52,3–94,86%]	6 100%	0,385
КШ	0	0	0,155
Класс Killip исходно			
1–2	2 (18,18%) [5,14–47,7%]	5 (31,25%) [14,16–55,6%]	0,405
3	7 (63,64%) [35,38–84,83%]	6 (37,5%) [18,48–61,36%]	0,732
4	2 (18,18%) [5,14–47,7%]	5 (31,25%) [14,16–55,6%]	0,173
Время, мин.:			
Контакт – поступление	180 [130–300]	210 [157,5–240]	0,249
Поступление – баллон	30 [20–40]	30 [25–40]	0,817
Контакт – баллон	220 [165–390]	249 [190–286,25]	0,401
Скорость клубочковой фильтрации (по MDRD)	76,39 [72,24–80,54]	74,2 [70,72–77,67]	0,381

Таблица 2. Проходимость и степень тромбоза инфаркт-связанных артерий

Показатель	Больные		p	Больные		p
	с первичным ЧКВ (n=100)	со спасительным ЧКВ (n=100)		с ТЭ (n=100)	без ТЭ (n=100)	
Кровоток TIMI						
0–1	81 (81%)	54 (54%)	<0,001	73 (73%)	62 (62%)	0,097
2	16 (16%)	38 (38%)	<0,001	24 (24%)	30 (30%)	0,339
3	3 (3%)	8 (8%)	0,415	3 (3%)	8 (8%)	0,415
Миокардиальное свечение (MBG)						
0–1	81 (81%)	58 (58%)	<0,001	75 (75%)	64 (64%)	0,091
2–3	19 (19%)	42 (42%)	<0,001	25 (25%)	36 (36%)	0,091
Степень тромбоза (TTG)						
1 степень	11 (11%)	15 (15%)	0,400	6 (6%)	20 (20%)	0,003
2 степень	9 (9%)	15 (15%)	0,192	8 (8%)	16 (16%)	0,082
3 степень	14 (14%)	15 (15%)	0,841	16 (16%)	13 (13%)	0,547
4 степень	12 (12%)	16 (16%)	0,415	18 (18%)	10 (10%)	0,103
5 степень	54 (54%)	39 (39%)	0,033	52 (52%)	41 (41%)	0,119

Таблица 3. Исходные эхокардиографические показатели

Показатель	Первичное ЧКВ (n=100)			Спасительное ЧКВ (n=100)		
	ТЭ+ (n=50)	ТЭ- (n=50)	P	ТЭ+ (n=50)	ТЭ- (n=50)	p
ФВ, %	48,29 [45,37; 51,21]	48,96 [47,12; 50,81]	0,697	48,52 [46,08;50,96]	45,65 [42,51;48,78]	0,149
КДО, мл	114,49 [103,91;125,06]	110,05 [102,77;117,33]	0,487	104,66 [95,62;116,71]	109,8 [102,84;113,75]	0,051
КСО, мл	57,42 [50,14;64,71]	55,89 [51,58;60,2]	0,715	52,53 [46,87;58,19]	55,09 [50,48;59,69]	0,083
ИА	1,39 [1,33;1,44]	1,42 [1,37;1,48]	0,334	1,42 [1,34;1,49]	1,48 [1,39;1,58]	0,284

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИА – индекс асинергии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4. Эхокардиографические показатели пациентов при выписке

Показатель	Первичное ЧКВ			Спасительное ЧКВ		
	ТЭ+	ТЭ-	p	ТЭ+	ТЭ-	p
ФВ, %	49,67 [47,94–51,4]	51,62 [49,02–54,22]	0,208	46,32 [42,91–49,72]	51,07 [48,94–53,19]	0,021
КДО, мл	110,05 [102,77–117,33]	114,6 [103,13–126,08]	0,497	132,17 [116,59–147,75]	103,23 [94,72–111,75]	**0,002**
КСО, мл	55,49 [51,24–59,73]	55,92 [48,44–63,39]	0,919	62 [44,1–87,7]	51,18 [46,2–56,16]	0,085
ИА	1,4 [1,35–1,46]	1,39 [1,33–1,44]	0,648	1,47 [1,38–1,57]	1,4 [1,33–1,46]	0,183

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИА – индекс асинергии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Результаты

Исходные эхокардиографические показатели пациентов

В исходных значениях показателей ЭХО-КГ в двух группах достоверных различий не обнаружено. В подгруппе сЧКВ ТЭ+ у пациентов отмечалась тенденция к меньшему КДО по сравнению с подгруппой сЧКВ ТЭ- (p = 0,051).

Эхокардиографические показатели пациентов при выписке

Результаты данных ЭХО-КГ при выписке представлены в табл. 4.

К концу периода госпитализации большинство ЭХО-КГ-показателей у больных во всех группах не отличалось. Выявлено достоверное увеличение КДО у больных сЧКВ с ТЭ+ по сравнению с сЧКВ ТЭ-, p=0,002. Однако изначально (при поступлении) КДО в этой группе был выше (рис. 2).

Эхокардиографические показатели пациентов через год наблюдения

Данные ЭХО-КГ-показателей через год представлены в табл. 5.

Разницы показателей ЭХО-КГ через год наблюдения в группе пЧКВ получено не было. В группе сЧКВ отмечалось достоверное ухудшение всех ЭХО-КГ-показателей при проведении тромбоэкстракции. Была проанализирована динамика ЭХО-КГ-показателей за год наблюдения. Результаты представлены в табл. 6.

Анализ динамики показателей в течение года продемонстрировал достоверный прирост ФВ в группе пЧКВ с ТЭ+ почти на 5% и на 2% в группе сЧКВ ТЭ-. В группе сЧКВ ТЭ+ ФВ в течение года достоверно не улучшилась. В группе сЧКВ ТЭ- ФВ увеличилась на 2,35% (p=0,006). КДО ЛЖ через год увеличился во всех группах, однако в меньшей

Таблица 5. Эхокардиографические показатели пациентов через год

Показатель	Первичное ЧКВ			Спасительное ЧКВ		
	ТЭ+	ТЭ-	p	ТЭ+	ТЭ-	p
ФВ, %	54,38 [51,54; 57,22]	53,89 [51,35; 56,42]	0,791	53,38 [50,67; 56,09]	50 [43; 55]	**0,046**
КДО, мл	113,46 [96,94; 129,99]	122,49 [110,44; 134,53]	0,358	146,12 [134,73; 157,5]	126,08 [117,26; 134,9]	**0,008**
КСО, мл	53,35 [44,41; 62,28]	55,94 [50,15; 61,74]	0,605	74,21 [64,14; 84,28]	57,73 [51,54; 63,92]	**0,008**
ИА	1,35 [1,27; 1,44]	1,31 [1,25; 1,38]	0,465	1,4 [1,31; 1,48]	1,24 [1,13; 1,36]	**0,032**

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИА – индекс асинергии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 6. Динамика эхокардиографических показателей за год наблюдения

Показатель	Первичное ЧКВ		Спасительное ЧКВ	
	ТЭ+	ТЭ-	ТЭ+	ТЭ-
ΔФВ, %	4,99 [2,41; 7,57]	3,78 [1,4; 6,16]	0,55 [-1,15; 2,26]	2,35 [1,05; 3,64]
p от исх.	**0,001**	**0,003**	0,798	**0,001**
ΔКДО, мл	5,15 [-2,7; 12,99]	16,88 [5,76; 28]	21,7 [11,89; 31,51]	14,55 [-2,67; 31,77]
p от исх.	0,189	**0,004**	**0,001**	**0,049**
ΔКСО, мл	-0,15 [-5,06; 4,76]	1,62 [-3,73; 6,96]	6,5 [1,09; 11,91]	0,74 [-13,71; 15,2]
p от исх.	0,952	0,543	0,087	0,918
ΔИА	-0,13 [-0,18; -0,07]	-0,04 [-0,1; 0,01]	-0,03 [-0,07; 0]	-0,12 [-0,21; -0,03]
p от исх.	**0,001**	0,113	0,086	**0,012**

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИА – индекс асинергии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

степени у больных с пЧКВ ТЭ+. КСО в течение года во всех группах достоверно не изменялся. ИА в группах пЧКВ ТЭ+ и сЧКВ ТЭ- достоверно снизился, в других группах не изменился. В табл. 5 представлены данные анализа за три года наблюдения.

Эхокардиографические показатели пациентов через три года наблюдения

Нами была проанализирована динамика показателей ЭХО-КГ в отдаленном периоде через три года наблюдения. Результаты представлены в табл. 7.

Разницы показателей ЭХО-КГ через три года наблюдения в группе пЧКВ получено не было. В группе сЧКВ отмечалось увеличение объемных показателей (КДО и КСО) у пациентов с использованием мануальной тромбоэкстракции. Результаты анализа динамики ЭХО-КГ-показателей за три года наблюдения представлены в табл. 8.

Трехлетний анализ динамики показателей продемонстрировал достоверный прирост ФВ во всех группах наблюдения. Наибольший прирост ФВ отмечался в группе пЧКВ ТЭ+ и составил 6% ($p=0,001$). Наименьший прирост отмечался в группе сЧКВ ТЭ+ и составил чуть более 2% ($p=0,002$). Наибольшее увеличение объемных показателей ЛЖ было зафиксировано только у больных из группы сЧКВ ТЭ+ ($p<0,05$). В группе первичного ЧКВ изменение объемных показателей было незначительно. Достоверное улучшение локальной сократимости (снижение индекса асинергии) было достоверно

Таблица 7. Эхокардиографические показатели пациентов через три года

Показатель	Первичное ЧКВ			Спасительное ЧКВ (n = 100)		
	ТЭ+	ТЭ-	p	ТЭ+	ТЭ-	p
ФВ, %	55,32 [53,06; 55,94]	53,73 [51,51; 55,94]	0,312	51,51 [48,59; 54,43]	54,08 [51,72; 56,44]	0,173
КДО, мл	118,7 [109,22; 128,19]	111,7 [98,26; 125,13]	0,382	141,35 [130,32; 152,38]	127,16 [118,43; 135,89]	**0,047**
КСО, мл	54,12 [46,78; 61,47]	56 [50,6; 61,4]	0,672	72,6 [62,56; 82,64]	59,41 [53,3; 65,51]	**0,029**
ИА	1,34 [1,27; 1,41]	1,27 [1,2; 1,34]	0,154	1,4 [1,31; 1,48]	1,26 [1,14; 1,38]	0,062

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИА – индекс асинергии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 8. Динамика эхокардиографических показателей за три года наблюдения

Показатель	Первичное ЧКВ (n = 100)		Спасительное ЧКВ (n = 100)	
	ТЭ+ (n = 50)	ТЭ- (n = 50)	ТЭ+ (n = 50)	ТЭ- (n = 50)
ΔФВ, %	5,99 [3,77; 8,22]	3,76 [1,24; 6,29]	2,87 [1,11; 4,63]	3,2 [1,77; 4,63]
p от исх.	**0,001**	**0,005**	**0,002**	**0,001**
ΔКДО, мл	2,62 [-4,8; 10,04]	12,15 [1,48; 22,83]	21,22 [10,71; 31,73]	16,23 [1,15; 31,31]
p от исх.	0,477	**0,027**	**0,001**	**0,015**
ΔКСО, мл	0,59 [-4; 5,18]	1,87 [-3,15; 6,89]	7,21 [1,66; 12,76]	5,38 [-6,37; 17,14]
p от исх.	0,795	0,454	0,012	0,359
ΔИА	-0,16 [-0,21; -0,1]	-0,06 [-0,11; 0]	-0,03 [-0,07; 0,01]	-0,07 [-0,2; -0,01]
p от исх.	**0,001**	0,062	0,117	0,067

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИА – индекс асинергии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

только в группе пЧКВ ТЭ+. По остальным показателям за три года наблюдения группы не различались.

Обсуждение

Целью нашего исследования была оценка влияния мануальной ТЭ на ремоделирование ЛЖ у больных с ИМпST, которым выполнялось как первичное ЧКВ, так и ЧКВ после безуспешной ТЛТ. Группы по исходным клинико-анамнестическим и эхокардиографическим показателям были сопоставимы. В работе анализировались показатели ЭХО-КГ, по которым оценивают ремоделирование ЛЖ: ФВ, КДО, КСО, ИА. ЭХО-КГ проводилось при поступлении, при выписке, через один и три года наблюдения. Результаты исследования показали, что за госпитальный период исходные значения ФВ, ИА, КДО и КСО при выписке не изменялись. Это, возможно, объясняется слишком коротким периодом наблюдения – в среднем 9 дней.

Через год наблюдения в подгруппе первичной ЧКВ ТЭ+ по сравнению с подгруппой пЧКВ ТЭ- отмечалось увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение КДО, КСО и снижение ИА. Также и через три года наблюдения было зафиксировано увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение КДО, КСО и снижение ИА. Подобные результаты были получены в работе L. DeLuca с соавт. [13]. В исследовании отмечалось достоверное уменьшение КДО и КСО за 6 месяцев наблюдения (КДО 138,1 мл в группе ТЭ по сравнению с КДО 152,5 мл в группе без ТЭ, $p < 0,0001$; КСО 75,3 мл в группе ТЭ по сравнению с КСО 82 мл в группе без ТЭ, $p < 0,001$). Отсутствие влияния мануальной тромбоэкстракции на сократительную функцию миокарда ЛЖ в представленной работе, вероятно, обусловлено непродолжительностью наблюдения. Отличиями описанной работы от проведенного нами исследования были включение в наблюдение только пациентов с передним ИМ и отсутствие пациентов после безуспешной ТЛТ.

Результаты трехлетнего наблюдения, полученные в нашем исследовании, сопоставимы с таковыми в работе C. Adlbrecht с соавт. [14]. За 3 года наблюдения у 94 больных с ИМпST ФВ ЛЖ в группе ТЭ составила 50,6 ± 9,9% и в группе без ТЭ 49,6 ± 9,1%, p = 0,695. Разницы по КДО, КСО, КДР, КСР и степени митральной регургитации получено не было. Так же, как и в нашем исследовании, отмечалась исключительно тенденция в изменении показателей ремоделирования миокарда ЛЖ. По всей видимости, наибольшие изменения в ремоделировании ЛЖ отмечаются в первый год после вмешательства. Стоит отметить, что анализа влияния мануальной тромбоэкстракции на ремоделирование ЛЖ в группе пациентов после спасительного ЧКВ в указанной работе также не проводилось.

Особенностью нашего исследования является изучение влияния мануальной тромбоэкстракции на ремоделирование левого желудочка у больных после безуспешной тромболитической терапии. В доступной литературе мы не обнаружили исследований, в которых изучалась бы эффективность ТЭ у больных с ИМпST и безуспешной ТЛТ. Возможно, это обусловлено тем, что проведение тромболитической терапии в большинстве стран Европы и Соединенных Штатах Америки не актуально в связи с широкой доступностью ангиографических лабораторий. Однако в Российской Федерации тромболитическая терапия остается широкораспространенным способом восстановления коронарного кровотока у больных с ИМпST.

В группе сЧКВ влияние ТЭ на ремоделирование ЛЖ после ИМ оказалось обратным. При проведении ТЭ отмечалось снижение ФВ ЛЖ и увеличение КДО и КСО за год и три года наблюдения по сравнению с подгруппой ТЭ. Такие изменения ЭХО-КГ-параметров свидетельствуют об отрицательном влиянии ТЭ на ремоделирование в группе сЧКВ. Это связано, по-видимому, с тем, что попытка проведения аспирационного катетера через разрыхленный и фрагментированный после ТЛТ тромб может привести к его дополнительной фрагментации с последующей дислокацией в дистальные сегменты и развитию синдрома no-reflow. Проведение баллонного катетера меньшего диаметра к месту тромбоза коронарной артерии не вызывает такого механического воздействия на тромб.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали, что у пациентов с ИМпST, которым проводились пЧКВ и тромбоэкстракция, процессы ремоделирования ЛЖ (ФВ, КДО, КСО, ИА) протекают более благоприятно по сравнению с пЧКВ без тромбоэкстракции. При проведении спасительного ЧКВ, наоборот, выполнение ТЭ ассоциируется с менее благоприятными исходами.

Ограничением нашего исследования является субъективность измерения эхокардиографических показателей, которые составили основу работы. Несмотря на то, что все измерения ЭХО-КГ-показателей проводились экспертом высокого уровня и на ультразвуковом аппарате экспертного класса Vivid 7 (GE Medical Systems), мы понимаем, что для снижения влияния субъективности целесообразно проведение измерений несколькими независимыми экспертами.

Заключение

Согласно клиническим рекомендациям в настоящее время на основании результатов исследований TASTE и TOTAL рутинное применение мануальной ТЭ при проведении ЧКВ не рекомендуют. Несмотря на это, в указанных исследованиях были получены данные, демонстрирующие улучшение перфузии миокарда у больных после проведения мануальной ТЭ. Это свидетельствует о том, что дальнейшее наблюдение позволит определить, у каких групп больных проведение ТЭ может быть наиболее благоприятно при отдаленном наблюдении.

Результаты нашего исследования и ряда других наблюдений, продемонстрировавших улучшение сократительной функции миокарда ЛЖ после ТЭ, говорят о необходимости продолжить анализ эффективности ТЭ у больных с ОКС с подъемом ST в направлении определения более четких показаний к данной процедуре.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. *Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and longterm prognostic implications. Circulation. 2002;106:2351–7.*
2. *SHahnovich RM. Ostryj koronarnyj sindrom s pod»emom segmenta ST. Bibliotekavracha-specialista. – M.: GEHOTAR-Media, 2010. Russian (Шахнович РМ. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. Библиотека врача-специалиста. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010).*
3. *Gerasimov AM, Tereshchenko AS, Merkulov EV, Samko AN. Fenomen nevostanovlennogo koronarnogo krovotoka (no-reflow) v praktike ehndovaskulyarnogo hirurga. Vestnik rentgenologii i radiologii, 2014, N 1, str. 51-56. Russian (Герасимов АМ, Терещенко АС, Меркулов ЕВ, Самко АН. Феномен невосстановленного коронарного кровотока (no-reflow) в практике эндоваскулярного хирурга. Вестник рентгенологии и радиологии, 2014(1): 51-6).*

4. *Samko AN, Merkulov EV. Primenenie CHKV pri OKS s pod»emom segmenta ST. Bolezni serdca i sosudov. 2009;1: 34-40. Russian (Самко АН, Меркулов ЕВ. Применение ЧКВ при ОКС с подъемом сегмента ST. Болезни сердца и сосудов. 2009;1:34-40).*
5. *Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Matsui H, Toki Y, Ito T, Hayakawa T. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2000;36:1202–9.*
6. *Hiroshi Ito, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. Circulation. 1996;93:223–8.*
7. *Belli G, Pezzano A, De Biase AM. Adjunctive thrombus aspiration and mechanical protection from distal embolization in primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv. 2000;50:362–70.*
8. *Silva JA, Ramee SR, Cohen DJ. Rheolytic thrombectomy during percutaneous revascularization for acute myocardial infarction: experience with the AngioJet catheter. Am Heart J. 2001;141:353–9.*
9. *Svilaas T1, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention. N Engl J Med 2008;358:557-67.*
10. *Ole Fröbert, Bo Lagerqvist, Göran K. et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2013;369:1587-97.*
11. *Fröbert O1, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angeres O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Keregren A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjögren I, Ostlund O, Harnek J, James SK. Design and rationale of the TOTAL trial: A randomized trial of routine aspiration ThrOmbecTomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI ALone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI, Am Heart J, 2014;167(3):315-21.e1.*
12. *Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with an elevation of the ST segment of an electrocardiogram. Urgent cardiology, 2014; 1:42-62).. Russian (Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Неотложная кардиология, N1, июнь 2014).*
13. *Dharam J, Anthony A. Bavry, MD, Milind Y. Desai, Deepak L. Bhatt. Impact of intracoronary aspiration thrombectomy during primary angioplasty on left ventricular remodelling in patients with anterior ST elevation myocardial infarction. Heart. 2006;92:951-7.*
14. *Adlbrecht C, Distelmaier K, Bonderman D. Long-term outcome after thrombectomy in acute myocardial infarction DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02253.x.*

Взаимосвязь полиморфизмов генов ace, adra2b, adrb1, mthfr и enos, ассоциированных с артериальной гипертензией, и нарушений липидного обмена

Т. А. Мулерова[1, 2], А. А. Кузьмина[1], В. Н. Максимов[3], М. И. Воевода[3], М. Ю. Огарков[1, 2]

[1] Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово
[2] Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей МЗ РФ, г. Новокузнецк
[3] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск

Резюме

Цель: *изучить ассоциации генов-кандидатов АГ ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS с нарушениями липидного обмена среди коренного и некоренного населения Горной Шории.*

Материал и методы. *Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза Кемеровской области). Сплошным методом обследовано 1178 жителей указанных поселков, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше).*

Результаты. *Распространенность дислипидемии при обследовании населения Горной Шории составила 64,8% среди коренного населения, 73,5% среди некоренного населения. Нарушения липидного обмена были выявлены реже в коренной этнической группе по сравнению с представителями некоренной национальности: гиперхолестеринемия – 59,4% против 66,4%, гипербетахолестеринемия – 54,1% против 64,0%, гипоальфахолестеринемия – 23,4% против 40,1%, гипертриглицеридемия – 23,7% против 44,8% соответственно.*

Заключение. *В когорте шорцев прогностически неблагоприятный генотип DD гена ADRA2B встречался чаще и ассоциировался с гипертриглицеридемией. Гиперхолестеринемия и гипербетахолестеринемия взаимосвязаны с генотипом DD гена ACE. В когорте некоренного этноса прогностически неблагоприятные генотипы DD гена ACE, TT гена MTHFR встречались чаще и ассоциировались с гипоальфахолестеринемией. Гиперхолестеринемия, гипербетахолестеринемия и гипертриглицеридемия взаимосвязаны с генотипом DD гена ADRA2B.*

Ключевые слова: *дислипидемия, полиморфизм генов-кандидатов, ассоциации, шорцы, этнические группы.*

Relationship of polymorphisms of ace, adra2b, adrb1 and enos genes associated with arterial hypertension and lipid metabolism disorders

T. A. Mulerova[1, 2], A. A. Kuzmina[1], V. N. Maksimov[3], M. I. Voevoda[3], M. Y. Ogarkov[1, 2]

[1] Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia
[2] Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine Russian Federation Health Ministry, Novokuznetsk, Russia
[3] Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

Abstract

Purpose. *To study the associations of ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR and eNOS candidate genes of arterial hypertension with lipid metabolisms disorders among the indigenous and non-indigenous population of Mountain Shoria.*

Materials and methods. *We conducted a clinical and epidemiological study of the population who live compactly in the remote areas of Mountain Shoria (Orton, Ust-Kabyrza villages of the Kemerovo region). We examined 1178 inhabitants of the indicated villages by a continuous method, the sampling consisted of adult population (18 years and older).*

Results. *The prevalence of dyslipidemia while examining the population of Mountain Shoria was 64.8% among the indigenous population and 73.5% among non-indigenous population. Lipid metabolism disorders were detected less frequently in the indigenous ethnic group as compared to the representatives of non-indigenous nationality: hypercholesterolemia – 59.4% vs 66.4%, hyperbetacholesterolemia – 54.1% vs 64.0%, hypoalphacholesterolemia – 23.4% vs 40.1%, hypertriglyceridemia – 23.7% vs 44.8% correspondingly.*

Conclusion. *In the cohort of the Shors a prognostically unfavorable DD genotype of ADRA2B gene was more frequent and was associated with hypertriglyceridemia. Hypercholesterolemia and hyperbetacholesterolemia are interconnected with DD genotype of ACE gene. In the cohort of non-indigenous ethnic group a prognostically unfavorable DD genotypes of ACE gene, TT of MTHFR gene were more frequent and were associated with hypoalphacholesterolemia. Hypercholesterolemia, hyperbetacholesterolemia and hypertriglyceridemia are interconnected with DD genotype of ADRA2B gene.*

Keywords: *dyslipidemia, polymorphism of candidate genes, associations, the Shors, ethnic groups.*

Введение

Одним из наиболее значимых факторов риска, влияющих на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире, является артериальная гипертензия (АГ) [1–3]. По данным недавно завершившегося эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), распространенность АГ в России составила 43,2%: 45,4% – среди мужчин и 41,6% – среди женщин [4, 5]. Переоценить роль повышенного уровня артериального давления как фактора риска развития сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных, сложно – около 7 млн смертей в год в Европе вызваны осложнениями АГ [6].

Самым частым и опасным «спутником» АГ является нарушение липидного состава крови, которое удается выявить у 40–85% больных с данным заболеванием [7, 8]. Частая взаимосвязь повышенного уровня артериального давления и дислипидемии может быть связана как со случайным сочетанием этих широко распространенных факторов риска, так и с общими для обеих патологий метаболическими нарушениями, лежащими в основе их развития. Вместе с тем комбинация данных патологических процессов приводит к многократному возрастанию риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и острого инфаркта миокарда у этих больных возрастает в 2–4 раза, острого нарушения мозгового кровообращения – в 4–6 раз и смертности от ССЗ – в 2,3 раза [9].

Дислипидемия сопровождается увеличением концентрации атерогенных липопротеинов с большой молекулярной массой, что приводит к повышению вязкости плазмы, повышению общего периферического сопротивления и поддерживает высокий уровень артериального давления [10]. У большинства больных АГ нарушения липидного обмена характеризуются повышенным содержанием в крови общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности [11].

Несмотря на наличие тесной взаимосвязи нарушений липидного обмена и АГ, молекулярно-генетические основы перечисленных патологических процессов остаются не вполне определенными. В соответствии со сложившейся эпидемиологической обстановкой по АГ, наиболее перспективным направлением в решении комплекса превентивных, предиктивных и лечебных задач является внедрение в практику профилактических обследований, включающих генетическое тестирование.

В последнее время активно изучается роль полиморфизма генов, кодирующих ферменты, гормоны и рецепторы основных нейрогуморальных систем. Наиболее интересными в этом плане представляются гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE), гены ключевых симпатических рецепторов (ADRB1, ADRA2B), гомоцистеинового обмена (MTHFR), эндотелиальной NO-синтетазы (e-NOS). Описан ряд полиморфизмов в гене ACE, один из них обусловлен присутствием (insertion) или отсутствием (deletion) элемента Alu размером 287 пар оснований в интроне 16. Лица, гомозиготные по делеционному полиморфизму, имеют более высокий плазменный уровень ангиотензинпревращающего фермента, высокую активность превращения ангиотензина I в ангиотензин II и разрушения вазопротекторного пептида брадикинина. В связи с этим было высказано предположение, что аллель D является фактором риска АГ [12]. Первый из изученных полиморфизмов генов ключевых

симпатических рецепторов, ADRB1, характеризуется заменой серина (аллель A) на глицин (аллель G) в 49-м положении (Ser49Gly). Исследования in vitro показали, что гомозиготы по Ser (генотип AA) имеют более низкую функциональную активность аденилатциклазы по сравнению с носителями генотипа G/G, но более чувствительны к стимуляции адреналином. A/G-полиморфизм гена ADRB1 оказался ассоциирован с АГ и неблагоприятным коронарным прогнозом [13]. Ген ADRA2B расположен на 2-й хромосоме, не имеет интронов. Стимуляция α2B-адренорецепторов приводит к пресинаптическому торможению выделения норадреналина из симпатических окончаний, подавлению липолиза в липоцитах, угнетению секреции инсулина, стимуляции агрегации тромбоцитов и сужению сосудов некоторых органов [14]. В патогенезе АГ важную роль играют биохимические процессы, которые представлены тремя основными метаболическими путями: белковым, углеводным и липидным. При рассмотрении белкового обмена обращает на себя внимание полиморфизм гена фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), имеющий важное значение в обмене гомоцистеина. Известны несколько путей участия гомоцистеина в повреждении эндотелия сосудов: усиливается пролиферация гладкомышечных клеток, в мембранах клеток накапливаются липопротеины низкой и очень низкой плотности, снижается эластичность стенки сосудов. Миссенс-мутация C677T, связанная с замещением цитозина на тимин в положении 677, вызывает замену аланина на валин в каталитическом домене белка-фермента [15]. Ген e-NOS отвечает за синтез оксида азота (NO) эндотелием и является ключевым ферментом в регуляции тонуса кровеносных сосудов, в работе гладкомышечной мускулатуры сосудистой стенки и процессов тромбообразования. Из многих описанных полиморфных маркеров данного гена к настоящему времени лучше всего изучен полиморфизм в интроне 4 (4b/4a-полиморфизм), который представляет собой тандемный повтор с изменяющимся числом копий (variable number of tandem repeats – VNTR). Полиморфизм количества повторов участка, состоящего из 27 п. н. в 4 интроне гена e-NOS, ассоциирован с уменьшением уровня NO в плазме крови. Это свидетельствует о потенциальной роли генотипа 4a/4a как фактора риска развития атеросклеротических ССЗ [16].

Имеющаяся противоречивость данных об ассоциации различных генотипов генов-кандидатов с факторами риска ССЗ, по-видимому, обусловлена тем, что значительная часть исследований проводилась без учета национальной характеристики и географического региона проживания [17, 18]. Именно поэтому на когортах малочисленных коренных народов с их характерным укладом жизни перспективно изучать роль генетической регуляции заболеваний сердечно-сосудистой системы и их факторов риска и возможности передачи из поколения в поколение геномных маркеров, реализация эффектов которых опосредована образом жизни и влиянием окружающей среды.

Цель исследования: изучить ассоциации генов-кандидатов АГ ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и e-NOS с нарушениями липидного обмена среди коренного и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего коренного населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза Кемеровской области). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Шорцы относятся к малочисленным народам южно-сибирского типа монголоидной расы [19]. Предки шорцев занимались охотой, рыболовством, подсобным скотоводством, примитивным ручным земледелием, собирательством.

В местах компактного проживания малочисленного народа обследовано 1178 человек [720 человек – представители коренной национальности (шорцы), 458 человек – представители некоренной национальности (90% из них европеоиды)]. Выборка состояла из взрослого населения, включая лиц 18 лет и старше, из них 33,5% – мужчины, 66,5% – женщины. Исследование начиналось с подписания информированного согласия. Средний возраст мужчин составил 47,8±1,0 года у шорцев и 46,9±1,5 года у некоренных жителей (p=0,595); женщин – 48,5±0,7 года и 50,7±0,9 года (p=0,054) соответственно.

Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления проводилось по методике ВОЗ/РМОАГ (2010 г.). Диагноз «АГ» выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ (2010 г.): систолическое артериальное давление (САД) больше или равно 140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) больше или равно 90 мм рт. ст., Кроме этого, диагноз «АГ» устанавливался независимо от уровня АД на фоне приема антигипертензивных препаратов.

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак; ее центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) в сыворотке крови оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Sientific (Финляндия). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями 2011 года [20]. О наличии

гиперхолестеринемии (ГХС) свидетельствовал уровень ОХС > 5,0 ммоль/л, гипербетахолестеринемии – уровень ХС-ЛНП – > 3,0 ммоль/л. Сниженным считался уровень ХС-ЛВП < 1,2 ммоль/л у женщин, < 1,0 ммоль/л у мужчин. Повышенным считался уровень ТГ > 1,7ммоль/л.

Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (Институт цитологии и генетики и Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск). Полиморфизмы генов ACE (I/D, rs 4340), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252) ADRA2B (I/D, rs 28365031), MTHFR (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и e-NOS3 (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью ПЦР по следующим методикам, описанным Snapir A. с соавт. (2003), Lima J. J. с соавт. (2007) и Salimi S. с соавт. (2006) [21–23]. Генотипирование инсерционного полиморфизма гена ACE проводили через синтез соответствующего фрагмента ДНК гена ACE методом ПЦР и анализ длины продуктов. Структура праймеров: прямой – 5'-GCCCT-GCAGG-TGTCT-GCAGC-ATGT-3', обратный – 5'-GGATG-GCTCT-CCCCG-CCTTG-TCTC-3'. Детекцию полиморфизма rs1801252 гена ADRB1 проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта рестриктазой HaeIII. Структура праймеров: прямой – 5-ctgct-ggtgc-ccgcg-tcgc-3, обратный – 5-atcac-cagca-cattg-cccgc-ca-3. Генотипирование делеционного полиморфизма гена ADRA2B проводили через амплификацию соответствующего локуса гена и анализ длины ПЦР продуктов. Структура праймеров: прямой – 5'-AGGGT-GTTTG-TGGGG-CATCT-CC-3', обратный – 5'-CAAGC-TGAGG-CCGGA-GACAC-TG-3'. Детекцию полиморфизма C677T гена MTHFR проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта рестриктазой HinfI. Структура праймеров: прямой – 5-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3, обратный – 5-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3. Для детекции полиморфизма (4b/4a) гена e-NOS использовали фланкирующие праймеры: прямой – 5´-AGGCCCTATGGTAGTGCCTT-3´, обратный – 5´-TCTCTTAGTGCTGTGGTCAC-3´.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы STATISTICA 6.1. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. При сравнении данных определяли отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

Результаты

Распространенность дислипидемии при обследовании населения Горной Шории составила 64,8% среди коренного населения, 73,5% среди некоренного населения ($p = 0,001$). Нарушения липидного обмена в группе шорцев были выявлены статистически значимо реже по сравнению с группой некоренных представителей: повышенный уровень ОХС (ГХС) – 59,4% против 66,4% ($p = 0,03$), повышенный уровень ХС-ЛНП (гипербетахолестеринемия) – 54,1% против 64,0% ($p = 0,0001$), пониженный показатель ХС-ЛВП (гипоальфахолестеринемия) – 23,4% против 40,1% ($p = 0,0001$), повышенная величина триглицеридов (гипертриглицеридемия (ГТГ)) – 23,7% против 44,8% ($p = 0,008$) соответственно.

Распространенность генотипов генов-кандидатов АГ в зависимости от этнической принадлежности представлена в табл. 1.

Установлены этнически обусловленные особенности средних значений ОХС в зависимости от полиморфизма гена-кандидата АГ ADRA2B. В когорте шорцев средний уровень данного показателя оказался статистически значимо ниже у носителей гомозиготного генотипа DD этого гена (5,31 ± 0,12 ммоль/л) по сравнению с когортой некоренной национальности (6,86 ± 0,20 ммоль/л, $p = 0,04$). Выявлена взаимосвязь ОХС в коренной этнической группе с полиморфизмом гена ACE, в группе некоренных представителей – с полиморфизмом гена ADRA2B. Так, в когорте шорцев носители гомозиготного аллеля D гена ACE имели более высокие средние значения данного липидного показателя (5,75 ± 0,19 ммоль/л) по сравнению с носителями генотипа ID (5,25 ± 0,10 ммоль/л, $p = 0,03$). Средний уровень ОХС у лиц с гомозиготным генотипом II составил 5,34 ± 0,09 ммоль/л и статистически значимо не различался со средними значениями обследованных с двумя предыдущими генотипами, $p = 0,07$ и $p = 0,51$ соответственно. В когорте некоренного этноса проведенный анализ продемонстрировал более высокий уровень ОХС среди респондентов с гомозиготным генотипом DD гена ADRA2B (5,86 ± 0,20 ммоль/л), чем среди обследованных с генотипом ID (5,11 ± 0,21 ммоль/л, $p = 0,025$). Носители генотипа II по данному липидному показателю (5,29 ± 0,17 ммоль/л) статистически значимо не различались с носителями двух других генотипов, $p = 0,113$ и $p = 0,482$ соответственно.

Частота ГХС оказалась выше в коренной этнической группе среди лиц с генотипом DD гена ACE (76,3%) по сравнению с представителями некоренной национальности (47,1%, $p = 0,01$), и наоборот, ниже среди носителей генотипа DD гена ADRA2B: 60,2% против 86,4% ($p = 0,02$). В когорте шорцев аллель D гена ACE ассоциировался с относительным риском развития ГХС. Отношение шансов выявить данное нарушение липидного обмена среди респондентов с гомозиготным генотипом DD (76,3%) выше в 11,20 раза по сравнению с обследованными с гомозиготным генотипом II (57,5%) и гетерозиготным генотипом ID (55,4%) [ОШ 95%

Таблица 1. Распространенность генотипов генов-кандидатов АГ ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители		Коренные жители		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Ген ACE	168	100,0	397	100,0	
II	46	27,4	177	44,6	0,0001
ID	87	51,8	180	45,3	0,161
DD	35	20,8	40	10,1	0,0006
Ген ADRB1	161	100,0	397	100,0	
AA	115	71,4	207	52,1	0,0001
AG	42	26,1	153	38,5	0,005
GG	4	2,5	37	9,5	0,005
Ген ADRA2B	162	100,0	396	100,0	
II	75	46,3	113	28,5	0,0001
ID	62	38,3	189	47,7	0,042
DD	25	15,4	94	23,8	0,030
Ген MTHFR	161	100,0	398	100,0	
CC	96	59,6	304	76,4	0,0001
CT	51	31,7	86	21,6	0,012
TT	14	8,7	8	2,0	0,0002
Ген eNOS	164	100,0	398	100,0	
4b/4b	105	64,0	309	77,6	0,0009
4b/4a	49	29,9	84	21,1	0,026
4a/4a	10	6,1	5	1,3	0,001

ДИ (2,62–47,70), p=0,02]. У представителей некоренной национальности полиморфизм гена ACE не взаимосвязан с ГХС. Распространенность указанного нарушения липидного обмена среди лиц с генотипом DD составила 47,1% [ОШ 95% ДИ 0,49 (0,2–1,06), p=0,07], среди лиц с генотипом II – 67,4% [ОШ 95% ДИ 1,49 (0,71–3,11), p=0,29], среди лиц с генотипом ID – 62,7% [ОШ 95% ДИ 1,56 (0,84–2,88), p=0,59] соответственно. В когорте некоренного этноса установлена ассоциация аллеля D гена ADRA2B с шансом развития ГХС. Риск выявить повышенный уровень ОХС в 5,11 раза выше среди носителей гомозиготного генотипа DD (86,4%) по сравнению с носителями двух других генотипов [ОШ 95% ДИ (1,44–18,13), p=0,006]. Среди респондентов гетерозиготного генотипа ID (50,0%) было установлено снижение шанса развития данного нарушения липидного обмена [ОШ 95% ДИ 0,51 (0,26–0,99), p=0,05]. Риск выявить ГХС среди лиц с гомозиготным генотипом II (59,7%) статистически был незначим [ОШ 95% ДИ 0,99 (0,52–1,90), p=0,10]. У шорцев ассоциативной связи между ГХС и полиморфизмом гена ADRA2B выявлено не было: 60,2% [ОШ 95% ДИ 1,11 (0,68–1,80), p=0,68], 59,6% [ОШ 95% ДИ 1,10 (0,73–1,66), p=0,65] и 54,7% [ОШ 95% ДИ 0,81 (0,52–1,28), p=0,37] соответственно.

Этнических особенностей средних значений ХС-ЛНП в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов АГ ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS выявлено не было. Установлена связь данного показателя в коренной этнической группе с полиморфизмом гена ACE, в группе некоренных представителей – с полиморфизмом гена ADRA2B. В популяции шорцев носители гомозиготного генотипа DD гена ACE имели более высокие средние значения ХС-ЛНП (3,66 ± 0,19 ммоль/л) по сравнению с носителями генотипа II и гетерозиготного генотипа ID (3,01 ± 0,09 ммоль/л и 3,19 ± 0,09 ммоль/л, p=0,003 и p=0,03) соответственно. В когор-

те некоренного этноса статистический анализ продемонстрировал более высокий уровень ХС-ЛНП среди респондентов с генотипом DD гена ADRA2B (3,47±0,15 ммоль/л), чем среди обследованных с генотипом ID (2,82±0,19 ммоль/л, p=0,04). Носители генотипа II по данному липидному показателю (3,19±0,15 ммоль/л) статистически значимо не различались с носителями двух других генотипов, p=0,35 и p=0,10 соответственно.

Национальные особенности распространенности гипербетахолестеринемии установлены только для полиморфизма гена-кандидата АГ ADRA2B. В группе респондентов коренной национальности частота данного нарушения липидного обмена (55,7%) оказалась ниже, чем в группе обследованных некоренного этноса (85,7%, p=0,04). В когорте шорцев аллель D гена ACE ассоциировался с относительным риском развития гипербетахолестеринемии. Среди носителей генотипа DD доля лиц с указанным состоянием составила 81,5%, среди носителей генотипа ID – 42,9%, среди носителей генотипа II – 53,8% соответственно. Установлено, что гомозиготный генотип DD гена ACE увеличивал [ОШ 95% ДИ 4,65 (1,71–12,67), p=0,001], а генотип ID, наоборот, снижал [ОШ 95% ДИ 0,53 (0,33–0,86), p=0,01] отношение шансов развития гипербетахолестеринемии. Риск выявить данное нарушение липидного обмена среди лиц с гомозиготным генотипом II статистически был незначим [ОШ 95% ДИ 1,16 (0,72–1,86), p=0,53]. У представителей некоренной национальности полиморфизм гена ACE не взаимосвязан с повышенным уровнем ХС-ЛНП. Распространенность указанного нарушения липидного обмена среди лиц с генотипом DD составила 61,1% [ОШ 95% ДИ 1,09 (0,38–3,12), p=0,87], среди лиц с генотипом ID – 58,8% [ОШ 95% ДИ 0,95 (0,42–2,15), p=0,91], среди лиц с генотипом II – 59,3% [ОШ 95% ДИ 0,99 (0,40–2,45), p=0,99] соответственно. В когорте представителей некоренного этноса аллель D гена ADRA2B ассоциировался с относительным риском развития гипербетахолестеринемии. Отношение шансов выявить повышенный уровень ХС-ЛНП среди респондентов с гомозиготным генотипом DD выше в 5,41 раза по сравнению с обследованными с генотипами II и ID [ОШ 95% ДИ (1,13–25,80), p=0,02]. Среди носителей генотипа ID установлено снижение шанса развития данного нарушения липидного обмена, чем среди лиц с двумя другими генотипами [ОШ 95% ДИ 0,41 (0,17–0,98), p=0,05]. Риск выявить гипербетахолестеринемию среди респондентов с генотипом II статистически был незначим [ОШ 95% ДИ 1,12 (0,49–2,57), p=0,78]. У шорцев статистический анализ не выявил взаимосвязи гена ADRA2B с повышением уровня ХС-ЛНП. Среди обследованных с генотипом DD частота данного нарушения липидного обмена составила 55,7% [ОШ 95% ДИ 0,60 (0,29–1,21), p=0,15], среди обследованных с генотипом ID – 52,7% [ОШ 95% ДИ 1,08 (0,67–1,73), p=0,74], среди обследованных с генотипом II – 46,1% [ОШ 95% ДИ 0,73 (0,43–1,24), p=0,25] соответственно.

Установлены этнически обусловленные особенности средних значений ХС-ЛВП в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов АГ ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS. В группе респондентов коренной национальности средние величины данного показателя оказались выше, чем в группе обследованных некоренного этноса (табл. 2). В когорте шорцев статистически значимых ассоциаций уровня ХС-ЛВП с генотипами перечисленных генов-кандидатов выявлено не было. В когорте некоренных представителей указанный липидный показатель был взаимосвязан с генотипами генов ACE и MTHFR. Среди обследованных с гомозиготным генотипом DD гена ACE среднее значение ХС-ЛВП оказалось ниже (1,03±0,10 ммоль/л), чем среди респондентов с генотипом ID (1,32±0,05 ммоль/л, p=0,006) и с генотипом II (1,27±0,07 ммоль/л, p=0,04). Аналогичная закономерность выявлена и при оценке полиморфизма гена MTHFR: наименьшее значение данного липидного показателя оказалось среди носителей генотипа TT (0,90±0,09 ммоль/л) по сравнению с носителями генотипа CT (1,25±0,07 ммоль/л, p=0,016) и генотипа CC (1,30±0,05 ммоль/л, p=0,004). Частота гипоальфахолестеринемии в коренной этнической группе среди обследованных, имеющих генотипы DD гена ACE, AA гена ADRB1, TT и CT гена MTHFR, 4b/4b и 4b/4a гена eNOS была ниже по сравнению с лицами некоренной национальности (табл. 3). Только в когорте некоренного населения установлена взаимосвязь между данным нарушением липидного обмена и полиморфизмами генов ACE и MTHFR. Аллель D гена ACE и аллель T гена MTHFR ассоциировались с относительным риском развития гипоальфахолестеринемии. Отношение шансов выявить пониженный уровень ХС-ЛВП среди респондентов с гомозиготным генотипом DD гена ACE (61,1%) выше в 3,26 раза по сравнению с обследованными с генотипами ID и II [ОШ 95% ДИ (1,13–9,44), p=0,02]. Гетерозиготный генотип ID и гомозиготный генотип II данного гена не взаимосвязаны с указанным нарушением липидного обмена: проценты больных среди лиц с перечисленными генотипами составили 32,0% [ОШ 95% ДИ 0,77 (0,34–1,75), p=0,21] и 33,3% [ОШ 95% ДИ 0,75 (0,29–1,93), p=0,56] соответственно. Риск развития гипоальфахолестеринемии выше в 15,14 раза среди обследованных с гомозиготным генотипом TT гена MTHFR (88,9%) по сравнению с лицами, имеющими два других генотипа [ОШ 95% ДИ (1,80–127,26), p=0,002]. Среди респондентов гомозиготного генотипа CC (28,3%) было установлено снижение шанса развития данного нарушения липидного обмена [ОШ 95% ДИ 0,30 (0,12–0,73), p=0,007]. Риск выявить пониженный уровень ХС-ЛВП среди лиц с гетерозиготным

Таблица 2. Средние значения ХС-ЛВП в зависимости от генотипов генов-кандидатов АГ ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители			Коренные жители			P (между этносами)
	Средние значения ИК, кг/м^2	P (между генотипами)		Средние значения ИК, кг/м^2	P (между генотипами)		
Ген ACE							
II	1,27 ± 0,07	0,568	0,040	1,44 ± 0,04	0,991	0,532	0,054
ID	1,32 ± 0,05	0,006		1,44 ± 0,05	0,541		0,129
DD	1,03 ± 0,10			1,51 ± 0,08			0,0007
Ген ACE							
II	1,27 ± 0,07	0,568	0,040	1,44 ± 0,04	0,991	0,532	0,054
ID	1,32 ± 0,05	0,006		1,44 ± 0,05	0,541		0,129
DD	1,03 ± 0,10			1,51 ± 0,08			0,0007
Ген ADRA2B							
II	1,26 ± 0,06	0,995	0,536	1,39 ± 0,05	0,065	0,871	0,101
ID	1,26 ± 0,08	0,555		1,52 ± 0,05	0,106		0,012
DD	1,18 ± 0,11			1,40 ± 0,04			0,062
Ген MTHFR							
CC	1,30 ± 0,05	0,582	0,004	1,45 ± 0,03	0,859	0,349	0,049
CT	1,25 ± 0,07	0,016		1,46 ± 0,06	0,373		0,035
TT	0,90 ± 0,09			1,77 ± 0,70			0,027
Ген eNOS							
4b/4b	1,24 ± 0,05	0,885	0,354	1,43 ± 0,03	0,279	0,092	0,006
4b/4a	1,22 ± 0,07	0,340		1,51 ± 0,06	0,185		0,007
4a/4a	1,38 ± 0,12			1,84 ± 0,40			0,201

Примечание: ИК – индекс Кетле.

генотипом CT (46,4%) статистически был незначим [ОШ 95% ДИ 1,47 (0,60–3,63), p = 0,40].

Выявлены национально обусловленные особенности средних значений ТГ в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов АГ ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS. В когорте шорцев средние величины данного показателя оказались ниже, чем в когорте обследованных некоренного этноса (табл. 4). В коренной этнической группе статистически значимых ассоциаций уровня ТГ с генотипами перечисленных генов-кандидатов выявлено не было. В когорте некоренных представителей указанный липидный показатель был взаимосвязан с генотипами генов ACE и ADRA2B. Так, носители гомозиготного аллеля D гена ACE имели более высокие средние значения ТГ (2,40 ± 0,39 ммоль/л) по сравнению с носителями генотипа ID (1,77 ± 0,11 ммоль/л, p = 0,03) и генотипа II (1,77 ± 0,18 ммоль/л, p = 0,05). Статистический анализ продемонстрировал более высокий уровень ТГ среди респондентов с гомозиготным генотипом DD гена ADRA2B (2,46 ± 0,29 ммоль/л), чем среди обследованных с гомозиготным генотипом II (1,67 ± 0,11 ммоль/л, p = 0,03). Носители генотипа ID по данному липидному показателю (2,06 ± 0,24 ммоль/л) статистически значимо не различались с носителями двух других генотипов, p = 0,271 и p = 0,12 соответственно.

Распространенность ГТГ в коренной этнической группе была ниже по сравнению с лицами некоренной национальности (табл. 5).

Независимо от национальной принадлежности аллель D гена ADRA2B ассоциировался с риском развития ГТГ. Отношение шансов выявить данное нарушение липидного обмена среди носителей генотипа DD выше в 1,65 раза в когорте шорцев

Таблица 3. Распространенность гипоальфахолестеринемии в зависимости от генотипов генов-кандидатов АГ ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители					Коренные жители					P
	Абс.	%	P	ОШ	95% ДИ	Абс.	%	P	ОШ	95% ДИ	
Ген ACE											
II	9	33,3	0,564	0,75	0,29–1,93	27	20,4	0,273	0,73	0,41–1,28	0,145
ID	16	32,0	0,212	0,77	0,34–1,75	31	26,1	0,363	1,29	0,74–2,26	0,431
DD	11	61,1	0,024	3,26	1,13–9,44	7	25,9	0,742	1,16	0,46–2,89	0,018
Ген ADRB1											
AA	26	40,0	0,892	1,06	0,41–2,71	38	26,4	0,232	1,40	0,80–2,46	0,048
AG	8	36,4	0,725	0,83	0,31–2,25	19	17,9	0,087	0,59	0,32–1,08	0,054
GG	2	50,0	0,662	1,55	0,20–11,6	8	29,6	0,426	1,42	0,59–3,42	0,416
Ген ADRA2B											
II	18	40,9	0,799	1,11	0,48–2,58	20	26,3	0,491	1,23	0,67–2,27	0,098
ID	11	33,3	0,359	0,66	0,27–1,60	26	19,8	0,178	0,67	0,38–1,19	0,098
DD	7	50,0	0,385	1,65	0,52–5,19	19	27,1	0,401	1,30	0,70–2,42	0,091
Ген MTHFR											
CC	15	28,3	0,007	0,30	0,12–0,73	50	23,4	0,990	0,96	0,51–1,95	0,453
CT	13	46,4	0,403	1,47	0,60–3,63	15	24,2	0,864	1,06	0,55–2,05	0,035
TT	8	88,9	0,002	15,1	1,80–127	0	0	0,433			0,011
Ген eNOS											
43,1	0,308	1,58	0,65-3,84	56	25,5	0,099	1,89	0,87–4,10	0,009	0,67–2,27	0,098
37,0	0,791	0,88	0,34-2,22	9	16,4	0,175	0,58	0,27–1,27	0,038	0,38–1,19	0,098
14,3	0,161	0,23	0,02-2,06	0	0	0,267			0,428	0,70–2,42	0,091

(33,0%) [ОШ 95% ДИ (1,01–2,79), p=0,06] и в 2,73 раза в когорте некоренного этноса (68,2%) [ОШ 95% ДИ (1,04–7,14), p=0,04] по сравнению с обследованными с генотипами II и ID. Гетерозиготный генотип ID и гомозиготный генотип II данного гена в двух этнических группах не взаимосвязаны с указанным нарушением липидного обмена: среди представителей коренного этноса проценты больных среди лиц с перечисленными генотипами составили 21,4% [ОШ 95% ДИ 0,66 (0,41–1,07), p=0,10] и 25,5% [ОШ 95% ДИ 1,01 (0,60–1,70), p=0,96], среди представителей некоренного этноса – 46,7% [ОШ 95% ДИ 0,95 (0,49–1,82), p=0,88] и 41,7% [ОШ 95% ДИ 0,66 (0,35–1,25), p=0,18] соответственно. В когорте некоренной национальности риск развития ГТГ выше в 1,95 раза среди обследованных с гомозиготным генотипом CC гена MTHFR (53,9%) по сравнению с лицами, имеющими два других генотипа [ОШ 95% ДИ 1,95 (1,01–3,76), p=0,05]. Среди респондентов гетерозиготного генотипа CT (34,0%) было установлено снижение шанса развития повышенного уровня ТГ [ОШ 95% ДИ 0,45 (0,22–0,91), p=0,02]. Носители гомозиготного генотипа TT не оказывали влияния на риск развития данного нарушения липидного обмена: 50,0% [ОШ 95% ДИ 1,14 (0,38–3,42), p=0,82] соответственно. У шорцев статистический анализ не выявил взаимосвязи гена MTHFR с повышением уровня ТГ. Среди обследованных с генотипом CC частота ГТГ составила 25,9% [ОШ 95% ДИ 1,17 (0,66–2,06), p=0,59], среди обследованных с генотипом CT – 23,5% [ОШ 95% ДИ 0,89 (0,50–1,58), p=0,68], среди обследованных с генотипом TT – 16,7% [ОШ 95% ДИ 0,59 (0,07–5,11), p=0,63] соответственно.

Таблица 4. Средние значения ТГ в зависимости от генотипов генов-кандидатов АГ ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители			Коренные жители			P (между этносами)
	Средние значения ИК, кг/м^2	P (между генотипами)		Средние значения ИК, кг/м^2	P (между генотипами)		
Ген ACE							
II	1,77 ± 0,18	0,994	0,053	1,37 ± 0,07	0,105	0,484	0,013
ID	1,77 ± 0,11	0,030		1,55 ± 0,09	0,774		0,146
DD	2,40 ± 0,39			1,50 ± 0,15			0,028
Ген ADRB1							
AA	1,92 ± 0,15	0,978	0,370	1,45 ± 0,07	0,903	0,457	0,002
AG	1,91 ± 0,17	0,389		1,46 ± 0,08	0,513		0,014
GG	1,27 ± 0,49			1,59 ± 0,19			0,577
Ген ADRA2B							
II	1,67 ± 0,11	0,117	0,025	1,54 ± 0,12	0,159	0,772	0,450
ID	2,06 ± 0,24	0,271		1,36 ± 0,07	0,099		0,0001
DD	2,46 ± 0,29			1,59 ± 0,12			0,002
Ген MTHFR							
CC	2,07 ± 0,18	0,101	0,725	1,48 ± 0,06	0,475	0,392	0,0001
CT	1,66 ± 0,14	0,530		1,39 ± 0,10	0,295		0,105
TT	1,93 ± 0,16			1,85 ± 0,82			0,884
Ген eNOS							
4b/4b	1,88 ± 0,16	0,509	0,738	1,52 ± 0,03	0,082	0,057	0,013
4b/4a	2,05 ± 0,17	0,522		1,30 ± 0,09	0,164		0,0001
4a/4a	1,71 ± 0,51			0,64 ± 0,10			0,154

Примечание: ИК – индекс Кетле.

Обсуждение

В настоящее время во всем мире проводятся генетические эпидемиологические исследования, включающие до нескольких тысяч человек, изучающие закономерности распространения ССЗ в популяциях и семьях, а также анализ полиморфизма и уровня экспрессии генов, ответственных за развитие основных факторов риска. В нашем исследовании получены данные о распространенности нарушений липидного обмена в двух этнических группах Горной Шории с учетом полиморфизма генов-кандидатов АГ.

Эпидемиологическое исследование среди населения Горной Шории установило взаимосвязь генотипа DD гена ACE с ГХС и гипербетахолестеринемией в группе шорцев, с гипоальфахолестеринемией в группе некоренного населения. Положительная ассоциативная связь между данными нарушениями липидного обмена и полиморфизмом гена ACE была установлена при обследовании населения Японии: гомозиготный генотип DD данного гена чаще выявлялся у лиц с повышенным уровнем ОХС, увеличивающим риск развития ИБС [24]. В литературе известно много работ, демонстрирующих аналогичные результаты: носительство мутантного генотипа DD гена ACE ассоциировано с развитием ГХС и гипербетахолестеринемии и выступает в качестве маркера более тяжелого течения ИБС [25–27]. Противоположные данные были получены при обследовании мексиканских женщин: лица с гомозиготным генотипом II в 3 раза чаще имели высокие уровни ХС-ЛНП и в 2 раза чаще пониженные уровни ХС-ЛВП, чем носители гетерозиготного генотипа ID [28]. Многие эпидемиологические

Таблица 5. Распространенность гипоальфахолестеринемии в зависимости от генотипов генов-кандидатов АГ ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители					Коренные жители					P
	Абс.	%	P	ОШ	95% ДИ	Абс.	%	P	ОШ	95% ДИ	
Ген ACE											
II	17	39,5	0,348	0,71	0,34–1,44	37	22,2	0,223	0,74	0,46–1,19	0,020
ID	38	45,8	0,967	1,01	0,54–1,88	45	26,8	0,523	1,16	0,23–1,86	0,003
DD	18	52,9	0,334	1,45	0,67–3,10	12	31,6	0,339	1,42	0,68–2,94	0,066
Ген ADRB1											
AA	52	48,2	0,503	1,27	0,62–2,56	47	24,2	0,629	0,89	0,55–1,42	0,0001
AG	18	43,9	0,707	0,87	0,42–1,78	36	25,0	0,924	0,97	0,60–1,58	0,019
GG	1	25,0	0,384	0,37	0,03–3,69	11	32,3	0,319	1,46	0,68–3,14	0,765
Ген ADRA2B											
II	30	41,7	0,182	0,66	0,35–1,25	27	25,5	0,955	1,01	0,60–1,70	0,023
ID	28	46,7	0,884	0,95	0,49–1,82	38	21,4	0,096	0,66	0,41–1,07	0,0002
DD	15	68,2	0,035	2,73	1,04–7,14	29	33,0	0,058	1,65	1,01–2,79	0,003
Ген MTHFR											
CC	48	53,9	0,045	1,95	1,01–3,76	74	25,9	0,587	1,17	0,66–2,06	0,0001
CT	17	34,0	0,024	0,45	0,22–0,91	19	23,5	0,683	0,89	0,50–1,58	0,189
TT	7	50,0	0,817	1,14	0,38–3,42	1	16,7	0,627	0,59	0,07–5,11	0,163
Ген eNOS											
4b/4b	43	43,4	0,369	0,74	0,38–1,42	79	27,4	0,061	1,78	0,96–3,30	0,003
4b/4a	26	54,2	0,181	1,59	0,80–3,15	15	18,5	0,121	0,61	0,33–1,14	0,0001
4a/4a	3	33,3	0,427	0,56	0,13–2,34	0	0	0,192			0,145

исследования не установили ассоциации полиморфизма гена ACE с нарушениями липидного обмена [29–31].

При проведении эпидемиологического исследования среди населения Горной Шории генотип DD гена ADRA2B являлся диагностическим маркером генетической предрасположенности к ГТГ в когорте шорцев, к ГХС, гипербетахолестеринемии и ГТГ в когорте некоренного населения. В работе O. Ukkola и соавт. (2000 г.) [32] была установлена ассоциация полиморфизма гена ADRA2B с уровнем ОХС и ХС-ЛНП плазмы крови. Однако не во всех работах была найдена связь между I/D-полиморфизмом данного гена и риском развития метаболических нарушений [33].

Исследования Y. Wang и соавт. (2015 г.) выявили более высокие шансы развития повышенного уровня ОХС и ХС-ЛНП среди носителей генотипа TT гена MTHFR в китайской популяции [34]. Работа JT. Real и соавт. (2009 г.) продемонстрировала ассоциацию генотипа TT с пониженным уровнем ХС-ЛВП [35], L. Huang и соавт. (2008 г.) – с повышенным уровнем ТГ [36]. Ассоциация генотипа TT с ГТГ была установлена также у населения Греции [37]. В нашем исследовании мутантный генотип взаимосвязан с гипоальфахолестеринемией, а гомозиготный генотип CC с ГТГ в группе некоренного населения. В то же время существуют работы, которые отрицают взаимосвязь полиморфизма гена MTHFR с различными нарушениями липидного обмена [38, 39].

Заключение

Нарушения липидного обмена были выявлены реже в коренной этнической группе по сравнению с представителями некоренной национальности.

В когорте шорцев прогностически неблагопри-

ятный генотип DD гена ADRA2B встречался чаще и ассоциировался с гипертриглицеридемией. Гиперхолестеринемия и гипербетахолестеринемия взаимосвязаны с генотипом DD гена ACE.

В когорте некоренного этноса прогностически неблагоприятные генотипы DD гена ACE, TT гена MTHFR встречались чаще и ассоциировались с гипоальфахолестеринемией. Гиперхолестеринемия, гипербетахолестеринемия и гипертриглицеридемия взаимосвязаны с генотипом DD гена ADRA2B.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Список литературы

1. *Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE. Epidemiology of hypertension in Russia. The results of the Federal monitoring 2003–2010 гг. Cardiovascular therapy and prevention. 2011;1:9-14. Russian (Оганов РГ, Тимофеева ТН, Колтунов ИЕ. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;1:9-14).*
2. *Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Chatenoud L, Bosetti C, Negri E, La Vecchia C. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe. European Journal of Cardiovascular Prevention Rehabilitation. 2011;18(4):627-34.*
3. *Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, Cifkova R, Coca A, Mancia G. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. Eur Heart J. 2011;32(11):1424-31.*
4. *Chazova IE, Zhernakova IuV, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Jarovaya EB, Konradi AO, Boitsov SA. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in the Russian population of patients with hypertension. Cardiology. 2014;10:4-12. Russian (Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Ощепкова ЕВ, Шальнова СА, Яровая ЕБ, Конради АО, Бойцов СА. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014;10:4-12).*
5. *Muromtseva GA, Koncevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AYu, Zhernakova YuV, Ilyin VA, Conradi AO, Libis RA, Minakov EV, Nedogoda SV, Oshchepkova EV, Romanchuk SV, Rotar OP, Trubacheva IA, Deev AD, Shalnova SA, Chazova IE, Shlyakhto EV, Boytsov SA. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. Results of the study ESSAY-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 ЕВ, Недогода СВ, Ощепкова ЕВ, Романчук СВ, Ротарь ОР, Трубачева ИА, Деев АД, Шальнова СА, Чазова ИЕ, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11).*
6. *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redyn J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2013;31(7):1281-1357.*
7. *Oganov RG, Maslennikova GYa. The epidemic of cardiovascular diseases can be stopped by preventing amplification. Preserving medicine. 2009;6:3-7. Russian (Оганов РГ, Масленникова ГЯ. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. Профилактическая медицина. 2009;6:3-7).*
8. *Zhitnikova LM. Arterial hypertension: a course on effective combination therapy. RMZh, 2011;26:1667. Russian (Житникова ЛМ. Артериальная гипертония: курс на эффективное комбинированное лечение. РМЖ. 2011;26:1667).*
9. *Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;56(14):1113-32.*
10. *Chazova IE, Mychka VB. Metabolic syndrome and hypertension. Consilium medicum. 2002;11:587-90. Russian (Чазова ИЕ, Мычка ВБ. Метаболический синдром и артериальная гипертония. Consilium medicum. 2002;11:587-90).*
11. *Chazova IE. Treatment of dyslipidemia in patients with hypertension. Therapeutic archives. 2007;4:53-7. Russian (Чазова ИЕ. Лечение дислипидемий у больных с артериальной гипертонией. Тер. архив. 2007;4:53-7).*
12. *Fox CS, Heard-Costa NL, Vasan RS, Murabito JM, D'Agostino RB, Atwood LD. Genomewide Linkage Analysis of Weight Change in the Framingham Heart Study. J Clin Endocrinol Metab. 2005;15:3197-3201.*
13. *Nieminen T, Lehtimki T, Laiho J. Effects of polymorphisms in beta1-adrenoceptor and alpha-subunit of Gprotein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study. J. Appl. Physiol. 2006;100(2):507–511.*

14. Etzel JP, Rana BK, Wen G. Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. Hypertension. 2005;45(6):1207-1213.
15. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. Mol. Genet. Metab. 1998;64(3):169-172.
16. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell. 2001;104:545-556.
17. Cowley AW. The genetic dissection of essential hypertension. Nature Rev Genetics. 2006;7(11):829-40.
18. Eichler EE. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. Nat Rev Genet. 2010;11(6):446-50.
19. Shakhtshneider EV, Yudin NS, Damba LD, Gubina MA, Maksimov VN, Barbarash OL, Ogarkov MY, Polikutina OM, Kazachek YV, Kulikov IV, Ustinov SN, Baum VA, Kobzev VF, Romashchenko AG, Voevoda, MI. On the question of the ethnic characteristics of nuclear and mitochondrial gene pools Sho». The gene pool of the population of Siberia. Collection of scientific articles. Novosibirsk,2003.pp.174-176. Russian (Шахтшнейдер ЕВ, Юдин НС, Дамба ЛД, Губина МА, Максимов ВН, Барбараш ОЛ, Огарков МЮ, Поликутина ОМ, Казачек ЯВ, Куликов ИВ, Устинов СН, Баум ВА, Кобзев ВФ, Ромащенко АГ, Воевода МИ. К вопросу об этнических характеристиках ядерного и митохондриального генофондов шорцев. Полиморфизм гена аполипопротеина Е и его связь с уровнями липидов крови в различных этнических группах Северной Азии. Генофонд населения Сибири. Сборник научных статей. Новосибирск, 22003;174-176).
20. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32(14):1769-1818.
21. Snapir A, Scheinin M, Groop LC, Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the α2B-adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol.2003;2:15.
22. Lima JJ, Feng H, Duckworth L, Wang J, Sylvester JE, Kissoon N, Garg H. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. Metabolism.2007;56(6):757-765.
23. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I, Shabani M, Mohebbi A. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. Indian J Med Res. 2006;124(6):683-688.
24. Kondo H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Yonemoto K, Arima H, Nagata M, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism enhances the effect of hypercholesterolemia on the risk of coronary heart disease in a general Japanese population: the hisayama study. J Atheroscler Thromb. 2015;22(4):390-403.
25. Borzyszkowska J, Stanislawska-Sachadyn A, Wirtwein M, Sobiczewski W, Ciecwierz D, Targonski R, Gruchala M, Rynkiewicz A, Limon J. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels. J Appl Genet. 2012;53(2):175-82.
26. Capro N, Barbacar N, Istrati V, Brani te T. Aspects of the molecular-genetic profile in patients with ischemic heart disease. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2013;117(1):78-82.
27. Abd El-Aziz TA, Hussein YM, Mohamed RH, Shalaby SM. Renin-angiotensin system genes polymorphism in Egyptians with premature coronary artery disease. Gene. 2012;498(2):270-75.
28. Vallejo M, Martшnez-Palomino G, Ines-Real S, Pérez-Hernández N, Jubrez-Rojas JG, Vargas-Alarcyn G. Relationship between the angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion (I/D) polymorphism and cardiovascular risk factors in healthy young Mexican women. Genet Test Mol Biomarkers. 2009;13(2):237-42.
29. Alharbi KK, Kashour TS, Al-Hussaini W, Al-Nbaheen MS, Mohamed S, Hasanato RM, Tamimi W, Al-Naami MY, Khan IA. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and familial hypercholesterolemia in the Saudi population. Lipids Health Dis. 2013;12:177.
30. Xu Y, Bao Q, He B, Pan Y, Zhang R, Mao X, Tang Z, Qu L, Zhu C, Tian F, Wang S. Association of angiotensin I converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensin I converting enzyme 2 gene polymorphisms with the dyslipidemia in type 2 diabetic patients of Chinese Han origin. J Endocrinol Invest. 2012;35(4):378-83.
31. Vargas-Alarcyn G, Zamora J, Sánchez-Garcna S, Rodríguez-Pérez JM, Cardoso G, Posadas-Romero C. Angiotensin-I-converting enzyme (ACE) insertion/deletion polymorphism in Mexican patients with coronary artery disease. Association with the disease but not with lipid levels. Exp Mol Pathol. 2006;81(2):131-35.
32. Ukkola O, Rankinen T, Weisnagel SJ. Interactions among the alpha2, beta2, and beta3 adrenergic receptor genes and obesity_related phenotypes in the Quebec family study. Metabolism. 2000;49:1063-1070.

33. Sykiotis GP, Polyzogopoulou E, Georgopoulos NA, Trakada G, Spyropoulos K, Kalfarentzos F, Papavassiliou AG, Vagenakis AG, Flordellis CS. The alpha2B adrenergic receptor deletion/insertion polymorphism in morbid obesity. Clin Auton Res. 2003;13(3):203-207.

34. Wang Y, Xu X, Huo Y, Liu D, Cui Y, Liu Z, Zhao Z, Xu X, Liu L, Li X, Jiang S. Predicting hyperhomocysteinemia by Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T polymorphism in Chinese patients with hypertension. Clin Appl Thromb Hemost. 2015;21(7):661-66.

35. Real JT, Martinez-Hervas S, Garcia-Garcia AB, Chaves FJ, Civera M, Ascaso JF, Carmena R. Association of C677T polymorphism in MTHFR gene, high homocysteine and low HDL cholesterol plasma values in heterozygous familial hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2009;16(6):815-20.

36. Huang L, Song XM, Zhu WL, Li Y. Plasma homocysteine and gene polymorphisms associated with the risk of hyperlipidemia in northern Chinese subjects. Biomed Environ Sci. 2008;21(6):514-20.

37. Vasilopoulos Y, Sarafidou T, Bagiatis V, Skriapa L, Goutzelas Y, Pervanidou P, Lazopoulou N, Chrousos GP, Mamuris Z. Association between polymorphisms in MTHFR and APOA5 and metabolic syndrome in the Greek population. Genet Test Mol Biomarkers. 2011;15(9):613-17.

38. Liang R, Zhou Y, Xie J, Lv W, Kang B, Liang Y, Chen Y, Li Y. Association of C677T gene polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and plasma homocysteine level with hyperlipidemia. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2014;34(8):1195-98.

39. Husemoen LL, Skaaby T, Jurgensen T, Thuesen BH, Fenger M, Grarup N, Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O, Linneberg A. MTHFR C677T genotype and cardiovascular risk in a general population without mandatory folic acid fortification. Eur J Nutr. 2014;53(7):1549-59.

Разработка калькулятора для лабораторной диагностики риска развития коронарного атеросклероза

Е. В. Каштанова[1, 2], Я. В. Полонская[1], И. Н. Яковина[2], Н. А. Баннова[2], Ю. И. Рагино[1]

[1] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск
[2] Новосибирский государственный технический университет, Новосибирск

Абстракт

Целью данного исследования было разработать калькулятор для лабораторной диагностики риска развития коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), включающий значимые биохимические показатели, характеризующие основные патогенетические звенья коронарного атеросклероза.

Материалы и методы. *В исследование было включено 288 мужчин с ишемической болезнью сердца (из них 200 с ИБС на фоне коронарного атеросклероза, верифицированного данными коронароангиографии) и 312 мужчин без ИБС. У всех пациентов определяли биохимические показатели. Оценка риска развития коронарного атеросклероза проводилась с использованием логико-математического метода.*

Результаты. *В основу логико-математической модели положен ранее разработанный нами лабораторно-диагностический комплекс, в который вошли следующие показатели: исходный уровень продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности (ЛНП), резистентность ЛНП к окислению, концентрации в крови базального инсулина, С-реактивного белка, апопротеина (апо) А1 и апоВ, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности. Для полученной обобщенной модели выполнялись ее тестирование на реальных данных и оценка, предполагающая расчет характеристик диагностической точности, специфичности и чувствительности.*

Заключение. *Данная модель представляет собой универсальную схему обработки лабораторных показателей, которая учитывает специфику разнородных диагностических данных и позволяет упростить процедуру анализа значений диагностических признаков.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца; риск; коронарный атеросклероз; лабораторная диагностика.*

Список сокращений: *апо – апопротеин, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛВП-ХС – холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ПОЛ – перекисное окисление липидов, СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды.*

Development of a calculator for laboratory diagnosis of the risk assessment of coronary atherosclerosis

E. V. Kashtanova[1, 2], Ya V. Polonskaya[1], I. N. Yakovina[2], N. A. Bannova[2], Yu. I. Ragino[1]

[1] Scientific Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia
[2] Novosibirsk state technical University, Novosibirsk, Russia

Summary

The aim *of this study was to develop a calculator for the laboratory diagnostics of risk of development of coronary atherosclerosis and ischemic heart disease including relevant biochemical parameters, characterizing the basic pathogenetic links of coronary atherosclerosis.*

Materials and methods. *The study included 288 men with coronary heart disease (200 diagnosis of coronary artery disease was verified by coronary angiography data) and 312 men without coronary artery disease. All patients were determined biochemical parameters. Risk assessment of coronary atherosclerosis was performed using the logical-mathematical method.*

Results. *The basis of the logical-mathematical model is based on the previously developed laboratory-diagnostic complex, which included the following parameters: initial level of POL products in LDL, LDL resistance to oxidation, blood concentration of basal insulin, hsCRP, apoA1 and apoB, TG and HDL-cholesterol. For the resulting generalized model performed its testing on real data and assessment, involving the calculation of the characteristics of diagnostic accuracy, specificity and sensitivity.*

Conclusion. *This model represents a generic pattern processing laboratory parameters, which takes into account the specificity of the heterogeneous diagnostic data and simplify analysis of values of diagnostic features.*

Keywords: *coronary heart disease; risk; coronary atherosclerosis; laboratory diagnosis.*

List of abbreviations. *Apo – apoprotein, CHD – coronary heart disease, CH-HDL – cholesterol high density lipoprotein, LDL – low-density lipoproteins, POL – lipid peroxidation, CRP – C-reactive protein, TG – triglycerides.*

Введение

Коронарный атеросклероз является патоморфологической основой ишемической болезни сердца (ИБС), распространенность и смертность от осложнений которой остаются крайне высокими в России, в частности в Сибири [1; 2]. Одним из основных направлений в профилактике ИБС является совершенствование методов для раннего выявления лиц высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе и с бессимптомными формами коронарного атеросклероза, с целью проведения профилактических мероприятий, направленных на предупреждение прогрессирования заболевания.

В последние годы во многих зарубежных и российских публикациях подчеркиваются комплексный характер и большое значение таких звеньев атерогенеза, как дислипопротеинемия, воспаление, окисление, дисфункция эндотелия и др. [3; 4; 5]. Показано, что не только гиперхолестеринемия, преимущественно за счет повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, но и гипертриглицеридемия, а также сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности играют важную роль в развитии ИБС и независимо ассоциируются с коронарным атеросклерозом.

Результаты представленных нами исследований показывают значимую роль в диагностике факторов риска развития ИБС и коронарного атеросклероза не только липидных, воспалительных и метаболических биомаркеров, но и показателей, характеризующих окислительные изменения липопротеинов низкой плотности [6; 7; 8].

Применяемые в настоящее время шкалы для стратификации коронарного риска не учитывают основные патогенетические механизмы, связывающие окислительные изменения липопротеинов с сердечно-сосудистыми осложнениями.

На сегодняшней день лабораторной диагностики коронарного атеросклероза практически не существует. Но исследования в этой области активно проводятся во многих странах.

Целью данного исследования было разработать калькулятор для лабораторной диагностики риска развития коронарного атеросклероза и ИБС, включающий значимые биохимические показатели, характеризующие основные патогенетические звенья коронарного атеросклероза.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 600 мужчин. Первую группу обследованных составили пациенты с ишемической болезнью сердца: а) 200 мужчин в возрасте от 38 до 70 лет с ИБС на фоне коронарного атеросклероза, верифицированного данными коронароангиографии; б) 88 мужчин с ИБС, верифицированной стандартизованными валидизированными международными эпидемиологическими критериями (кардиологический опросник Роуз) и клинико-функциональным (запись ЭКГ с расшифровкой по Миннесотскому-коду) критерием. Вторую группу обследованных составили 312 мужчин 47–73 лет популяционной выборки Октябрьского района г. Новосибирска без ишемической болезни сердца. В программу обследования входили: демографические и социальные данные, опрос о привычке курения и употреблении алкоголя, диетологический опрос, история хронических заболеваний и употребления медикаментов, кардиологический опрос по Роуз, антропометрия, 3-кратное измерение артериального давления, спирометрия, запись электрокардиограммы с расшифровкой по Миннесотскому коду.

У всех пациентов кровь для биохимического исследования брали утром натощак из локтевой вены не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП-ХС) и глюкозы в сыворотке крови определяли ферментативными методами с использованием стандартных реактивов Biocon Fluitest на биохимическом анализаторе «Фотометр 5010+». Показатель ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП-ХС) рассчитывался по формуле Фридвальда.

Уровни апопротеина А1 (апоА1) и апоВ измеряли иммунотурбидиметрическим методом с использованием реактивов DiaSys (Германия). Методами иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем ELISAs определяли в сыворотке крови уровни С-реактивного белка (вчСРБ) (тест-системы Biomerica), базального иммунореактивного инсулина (тест-системы Axis-Shield) на иммуноферментном анализаторе Multiscan EX (Финляндия). Окислительную резистентность ЛНП in vitro оценивали оригинальным способом, разработанным в ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН (Рагино Ю.И., Душкин М.И., 1998). Определение концентрации α-токоферола в ЛНП проводили по собственному способу (Рагино Ю.И., Душкин М.И., Каштанова Е.В., 2001). Определение окислительной модификации аполипопротеинов ЛНП (ок-апоЛНП) проводили спектрофотометрическим методом (Рагино Ю.И. и соавт., 2007).

Статистическую обработку результатов проводили в лицензионной версии программ SPSS for Windows (версия 10.05) с оценкой для каждой переменной среднего значения (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки средней (m), минимального и максимального значений, перцентилей от 5% до 95%, а также в программах STATISTICA и Microsoft Excel. В статистическом анализе использовали методы экспертного оценивания (метод Дельфи) и логико-математические методы для получения формализованного представления деревьев решений.

Результаты

Оценка риска развития коронарного атеросклероза проводилась с использованием логико-математической модели, которая объединила в себе наиболее информативные окислительные, липидно-липопротеиновые, воспалительные и метаболические биохимические показатели, характеризующие основные патогенетические звенья коронарного атеросклероза.

Проведенные нами ранние исследования показали значимые отличия некоторых биохимических показателей у пациентов с ишемической болезнью сердца (коронарным атеросклерозом) и пациентов без ИБС [9]. Так, при исследовании липидно-липопротеиновых показателей у пациентов с ишемической болезнью сердца и без ИБС нами не было выявлено статистически значимых различий в уровнях общего ХС и ЛНП-ХС. С другой стороны, показатель ЛВП-ХС был ниже в 1,6 раза, а ТГ – выше в 1,4 раза у лиц с ИБС в сравнении с популяционной группой без ИБС ($p < 0,05$). При ИБС концентрация в крови апоА1 была ниже в 1,3 раза, а апоВ – выше в 1,35 раза в сравнении с популяционной группой лиц без ИБС ($p < 0,05$). Также у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом значительно выше уровень СРБ (в 5,1 раза).

При исследовании окислительно-антиоксидантных показателей нами не было отмечено статистически значимых различий в содержании в ЛНП α-токоферола и окислительно модифицированных аполипопротеинов между группой пациентов с ИБС и популяционной группой мужчин без ИБС. Показатель исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП был в 2 раза выше, а резистентность ЛНП к окислению – в 1,3 раза ниже у лиц с ИБС и коронарным атеросклерозом в сравнении с популяционной группой мужчин без ИБС ($p < 0,05$).

У всех мужчин также исследовались биомаркеры углеводного обмена – уровни в крови глюкозы и базального инсулина. По уровню глюкозы плазмы между обследуемыми двумя группами мужчин различий не было обнаружено. Концентрация же базального инсулина у мужчин с ИБС и коронарным атеросклерозом оказалась выше в 1,3 раза, чем в популяционной выборке мужчин без ИБС ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом в сравнении с популяционной выборкой без ИБС из исследуемого комплекса липидно-липопротеиновых, углеводных, воспалительных и окислительных биомаркеров в крови оказались повышенными ТГ, апоВ, вчСРБ, базальный инсулин и исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и сниженными – ЛВП-ХС, апоА1 и резистентность ЛНП к окислению.

На следующем этапе статистической обработки результатов были применены корреляционный и ассоциативный (в модели GLM) анализы связи исследуемых биомаркеров между собой, с наличием у мужчин ИБС и коронарного атеросклероза. Значимые корреляционные связи ($p < 0,01$) факта наличия у мужчин ИБС и коронарного атеросклероза были выявлены с 8 из 13 исследованных нами биомаркеров, а именно с исходным уровнем продуктов ПОЛ в ЛНП, резистентностью ЛНП к окислению, концентрациями в крови базального инсулина, вчСРБ, апоА1 и апоВ, ТГ и ЛВП-ХС.

Достоверность корреляционных связей подтвердили выявленные в модели GLM значимые ($p < 0,001$) ассоциации указанных биомаркеров (в модели – независимые определяющие переменные) с фактом наличия ИБС и коронарного атеросклероза (в модели – зависимая переменная): стандартизованные коэффициенты В для исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП, резистентности ЛНП к окислению, базального инсулина, вчСРБ, апоА1 и апоВ, ТГ и ЛВП-ХС были равны 0,347; 0,329; 0,489; 0,622; 0,529; 0,251; 0,319 и 0,343 соответственно.

Наконец, оценка относительного риска ИБС и коронарного атеросклероза в таблицах сопряженности показала отношение шансов (ОШ) для уровня в крови базального инсулина >15 мкМЕ/мл = 4,5 (95% доверительный интервал, ДИ, 1,1–12,6), для уровня вчСРБ > 2 мг/л = 6,2 (ДИ 2,1–16,3), для уровня апоА1 < 110 мг/дл = 5,2 (ДИ 1,0–13,8),

для уровня апоВ >155 мг/дл = 4,1 (ДИ 1,2–11,9), для уровня ТГ >150 мг/дл = 4,9 (ДИ 1,1–17,1), для уровня ЛВП-ХС <40 мг/дл = 4,5 (ДИ 1,1–15,2). В целом,при оценке всего комплекса выявленных значимых лабораторно-биохимических биомаркеров в отношении риска коронарного атеросклероза и ИБС определено ОШ = 2,8 (95% доверительный интервал 1,0–7,7).

Таким образом, в основу логико-математической модели вошли следующие показатели: исходный уровень ПОЛ в ЛНП, резистентность ЛНП к окислению, концентрации в крови базального инсулина, вчСРБ, апоА1 и апоВ, ТГ и ЛВП-ХС.

Для уточнения условий границы «норма – патология», позволяющей оценить фактор риска развития коронарного атеросклероза (ИБС) по каждому обозначенному показателю, нами были построены результирующие гистограммы.

Можно отметить, что увеличение частоты встречаемости ИБС для показателя апоА1 наблюдается в диапазоне, не превышающем верхнюю границу 180 мг/дл.

Изучение распределения пациентов по показателю ЛВП-ХС позволило нам определить условную границу для оценки фактора риска >45 мг/дл, что согласуется с Рекомендациями ВНОК. При значении ЛВП-ХС ниже 45 мг/дл практически не встречаются пациенты без ИБС, их количество значительно увеличивается при повышении уровня данного биомаркера.

Пороговое значение для СРБ, которое вносит поправку для интерпретации результата лабораторного исследования, составило 3 мг/л. При увеличении уровня СРБ выше 3 мг/л наблюдается резкое увеличение числа больных ИБС, а в группе от 0–3 преобладающим является число пациентов без ИБС.

Распределение пациентов по показателю апоВ дало нам основание для определения порогового значения на границе 100 мг/дл, несмотря на то что средний уровень апоВ в группе пациентов без ИБС составил 112,9 мг/дл.

Ориентиром для оценки критического в отношении высокого риска развития ИБС уровня ТГ в крови был уровень 175 мг/дл, так как именно после этого значения резко снижается частота встречаемости пациентов без ИБС.

Нами также были обозначены условные границы для показателей, характеризующих окислительные процессы в ЛНП. Пороговое значение, позволяющее оценить фактор риска развития ИБС для исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП, составило 3 нМ МДА/мг ЛНП, а для показателя, характеризующего резистентность ЛНП к окислению, 30нМ МДА/мг ЛНП.

Для перечня параметров, на основании значений которых врачом выполняется процедура логического вывода, при их формализации необходимо учитывать следующую важную особенность: значения анализируемых параметров, на основании которых выполняется оценка, измерены в разных шкалах и имеют различную логику трактовки и различную степень вклада в общую картину. Поэтому для получения оценок для каждого параметра необходимо выполнять процедуры выбора способов оценки степени важности параметров и их нормирования, которые определяются в соответствии с предварительными экспертными рассуждениями, формализуемыми в виде алгоритма логического вывода. На основании этого алгоритма строится логико-математическая модель (ЛММ), представляющая комбинацию неполных деревьев решений и экспертных оценок. При этом в модели учитывается вес каждого параметра, граница «норма – патология», выявленная для каждого параметра, и способ его нормирования в рамках логики рассуждений специалиста. С целью формализации знаний экспертов был использован метод Дельфи.

Для полученной обобщенной модели выполняются ее тестирование на реальных данных и оценка, предполагающая расчет характеристик диагностической точности (Ac), специфичности (Sp) и чувствительности (Se) [10].

Нами было проведено тестирование модели на всем объеме данных о пациентах, включенных в исследование (288 пациентов с ишемической болезнью сердца, из которых 200 мужчин с ИБС на фоне коронарного атеросклероза, верифицированного данными коронароангиографии, и 312 мужчин популяционной выборки без ИБС).

Результат проведенных экспериментов с моделью позволил определить диапазон порогового значения модели. Для задачи скрининга и оценки риска развития ИБС и коронарного атеросклероза было определено пороговое значение 0,6, которое является оптимальным для соотношения тройки параметров Ac – Sp – Se. На рис. 1 представлены графики, позволяющие оценить диагностическую точность, специфичность и чувствительность при изменении порогового значения модели, которое можно изменять в зависимости от поставленной задачи (скрининг, прогноз и т. п.).

В табл. 1 приведены лабораторные данные четырех пациентов. Кроме того, по результатам клинического анамнеза известно, что у пациента № 2 подтвержденный диагноз «ИБС». Лабораторные данные этого пациента отклонялись от условной нормы (рекомендации ВНОК) по следующим показателям: СРБ в 4,54 раза, апоВ – 1,69, ТГ – 1,3 раза больше. По нашей условной границе «норма – патология» СРБ – в 3 раза, апоВ – в 1,3 раза, ТГ в 1,1 раза превышали границы нормы. Уровень ЛВП-ХС в 1,2, а апоА1 в 1,4 раза были ниже условной границы нормы.

Все лабораторные показатели пациента № 1 находились в пределах условной нормы (рекомендации ВНОК, «норма – патология»), кроме незначительного снижения резистентности ЛНП к окислению.

Лабораторные показатели пациента № 3 имели отклонения от нормы, рекомендованной ВНОК

Рис. 1. Определение порогового значения модели

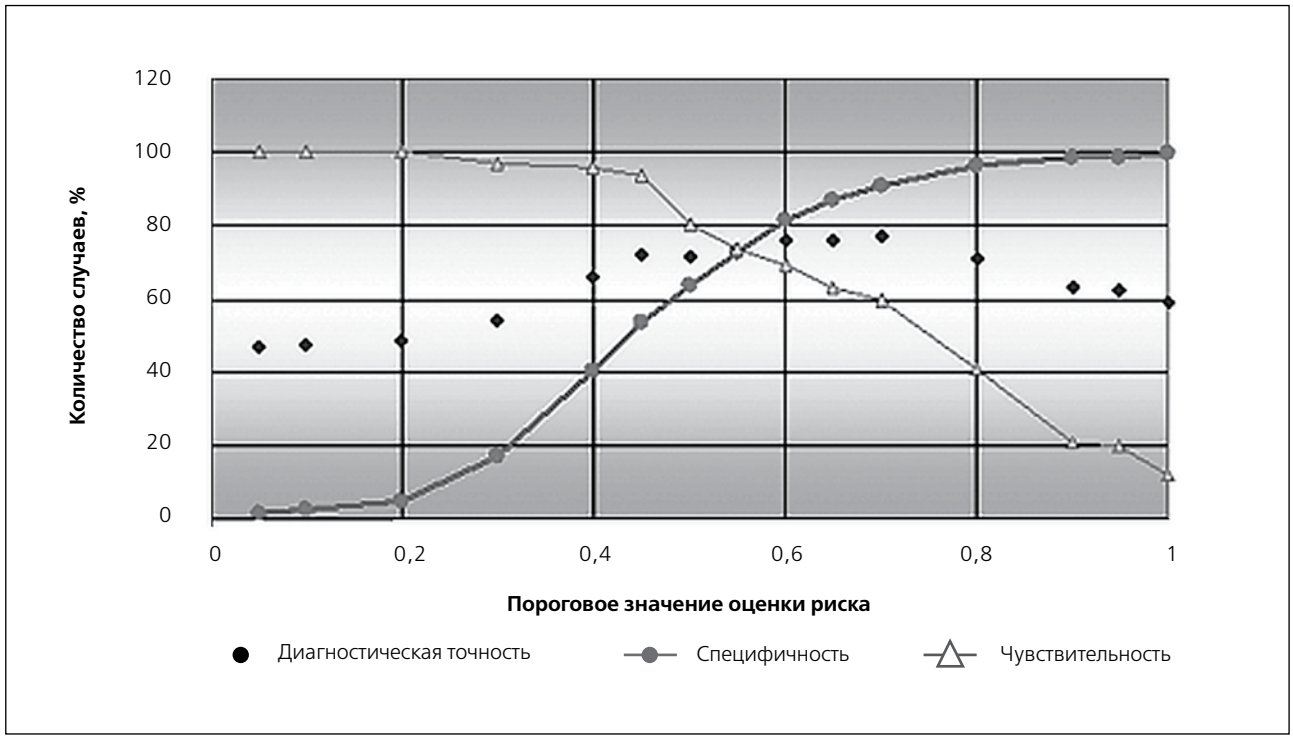


Таблица 1. Исходные показатели лабораторно-диагностической панели (на примере четырех пациентов)

№	исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, нМ МДА/мг белка ЛНП	резистентность ЛНП к окислению, нМ МДА/мг белка ЛНП	инсулин, мк МЕ/мл	СРБ, мг/л	апоА1, мг/дл	апоВ, мг/дл	ЛВП–ХС, мг/дл	ТГ, мг/дл
1	0,5	31,7	6,8	2,21	186,99	83,69	70	105
2	1,8	23,2	1,74	9,07	133,3	169,1	38	195
3	1,3	24,1	3,46	4,98	132,7	93,87	70	59
4	3,8	29,8	2,05	2	122,82	155,0	56	102

Примечание: апо – апопротеин, ЛВП-ХС – холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, МДА – малоновыйдиальдегид, ПОЛ – перекисное окисление липидов, СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды.

по показателю СРБ, который был увеличен в 2,5 раза. Сравнение данных показателей с нашими условными границами выявило повышение уровня СРБ в 1,7 раза и снижение апоА1 в 1,4 раза.

Лабораторные показатели пациента № 4 отличались от нормы, рекомендованной ВНОК, только по показателю апоВ (выше в 1,55 раза). Сравнение данных показателей с нашими условными границами выявило повышение исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП в 1,3 раза, апоВ в 1,55 раз и снижение уровня апоА1 в 1,5 раза.

Для расчета оценки риска (табл. 2, столбец «риск») используются значения параметров, полученные на основании логики анализа результатов лабораторных исследований и способов их пересчета относительно заданного экспертом интервального значения «норма – патология». Алгоритм расчета значений позволяет получать оценку степени отличия от условно допустимой нормы. При интерпретации результатов по восьми рассматриваемым параметрам исходные шкалы и различные диапазоны границ «норма – патология» для единообразия и удобства интерпретации изменены в единообразное представление, которое позволяет оценить степень близости к норме (близости к 0).

При формировании оценки риска развития ИБС пересчитанные значения всех параметров учитыва-

Таблица 2. Пересчитанные значения исходных параметров (на примере четырех пациентов)

№	исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП	резистентность ЛНП к окислению	инсулин	СРБ	апоА	апоВ	ЛВП–ХС	ТГ	риск	ИБС
1	0	1,4	0	0,10	0,116	0,184	0	0	0,13	нет
2	0,2	0,4333	0	1,1	1,3	1,5	1,2	1,4	1,11	да
3	0	0,5083	0	1,1	1,3	0,693	0	0	0,57	нет
4	1,1	0,9833	0	0	1,3	1,5	0,73	0	0,66	нет

Примечание: апо – апопротеин, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛВП-ХС – холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ПОЛ – перекисное окисление липидов, СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды.

Рис. 2. Калькулятор оценки риска развития коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца

Примечание: апоА1 – апопротеин А1, апоВ – апопротеин В, ЛВП-ХС – холестерин липопротеинов высокой плотности, ПОЛ 0 – исходный уровень продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности, ПОЛ 30 – резистентность липопротеинов низкой плотности к окислению, СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды

ются с весовыми коэффициентами, полученными методом Дельфи.

Таким образом, наибольший риск ИБС по нашему методу рассчитан для пациента № 2 с документированной ИБС (1,1). Наименьший риск у пациента № 1 – 0,13. Расчетные данные модели пациента № 4 превысили пороговое значение 0,6 в 1,1 раза, что указывает на риск развития ИБС. Расчетные данные модели пациента № 3 находятся вблизи порогового значения. Изменение в модели порогового значения в пользу увеличения специфичности или чувствительности может внести этого пациента в группу риска развития ИБС.

Для простоты расчета оценки риска развития ИБС был разработан программный модуль (калькулятор оценки риска развития коронарного атеросклероза и ИБС), позволяющий получить значения оценки с использованием разработанной логико-математической модели (рис. 2).

Пользователь может ввести данные исследований и при нажатии кнопки «Рассчитать» получить результат.

Заключение

На основе результатов исследования пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом в сравнении с популяционной выборкой (без ИБС) из исследуемого комплекса липидно-липопротеиновых, углеводных, воспалительных и окислительных биохимических показателей были выделены наиболее значимые и информативные биомаркеры коронарного атеросклероза, из которых сформирована логико-математическая модель, включающая в себя определение: ТГ, апоВ, СРБ, базального инсулина, ЛВП-ХС, апоА1, исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП и резистентности ЛНП к окислению.

Результат проведенных экспериментов с моделью на всем объеме данных о пациентах с установленным диагнозом «ИБС» и без ИБС, которые рассматривались в работе, позволяет определить диапазон порогового значения модели, которое

в зависимости от решаемой задачи (скрининг, прогноз и т. п.) может быть изменено. Для задачи скрининга и оценки риска развития ИБС нами было определено пороговое значение 0,6, которое является оптимальным для соотношения тройки параметров Ac – Sp – Se. Для простоты расчета оценки риска развития ИБС был разработан программный модуль «Калькулятор оценки риска развития коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца», позволяющий получить значения оценки с использованием разработанной логико-математической модели.

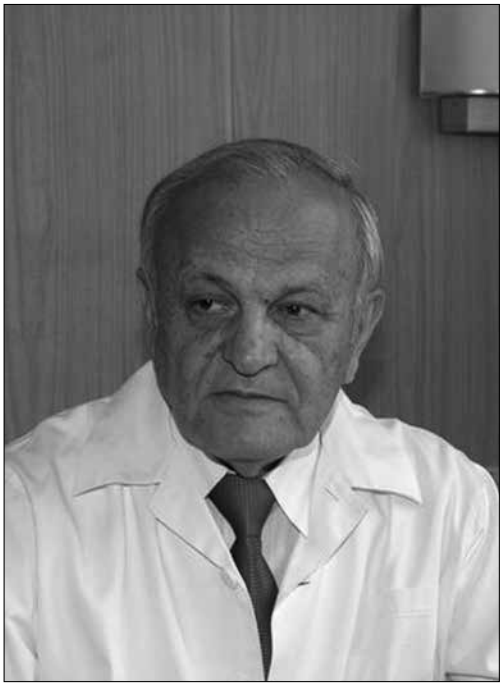
Таким образом, данная модель представляет собой универсальную схему обработки лабораторных показателей, которая учитывает специфику разнородных диагностических данных, позволяет упростить процедуру анализа значений диагностических признаков и оценить риск развития коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца у пациента.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. *Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic tendencies in the Russian Federation: contribution of diseases of the blood circulatory system. Cardiovaskular Therapy and Prevention. 2012;11(1):5-10. Russian (Оганов РГ, Маленникова ГЯ. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012;11(1):5-10).*
2. *Boytsov SA, Oganov RG. Experience of prophylaxis of cardiovascular diseases in the country. Terapevticheskii arkhiv. 2012;9:4-10. Russian (Бойцов СА, Оганов РГ. Опыт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стране. Терапевтический архив. 2012;9:4-10).*
3. *Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. J. Lipid Res. 2009; Suppl: S376-S381.*
4. *Tabet F, Rye KA. High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress. Clin. Sci. (Lond). 2009;116(2):87-98.*
5. *Diagnostics and correction of violations of lipide exchange with the purpose of prophylaxis and treatment of an atherosclerosis. Rossiyskie rekomendatsii. V peresmotr. Journal of atherosclerosis and dyslipidaemias. 2012;4:11-17. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2012;4:11-17).*
6. *Ragino YuI, Krivchun AS, Polonskaya YaV, Sherbakova LV, Sadovskyi EV, Voevoda MI. Communication of oxidizing and antioxidatic changes of lipoproteins of low density with coronary heart disease in population of men of Novosibirsk. Russian Journal of Cardiology. 2013;6(104):43-47. Russian (ЮИ, Кривчун АС, Полонская ЯВ, Щербакова ЛВ, Садовский ЕВ, Воевода МИ. Связь окислительно-антиоксидантных изменений липопротеинов низкой плотности с ишемической болезнью сердца в популяции мужчин Новосибирска. Российский кардиологический журнал. 2013;6(104):43-47).*
7. *Berns SA, Schmidt EA, Homyakova TA, Nagirnyak OA, Chuvichkina OV, Avramenko OE, Barbarash OL. Rol of markers of oxidizing metabolism of lipoproteins in definition of the remote forecast at patients with a sharp coronary syndrome without raising of a st segment. Journal of atherosclerosis and dyslipidaemias. 2016;1(22):33-39. Russian (Бернс СА, Шмидт ЕА, Хомякова ТА, Нагирняк ОА, Чувичкина ОВ, Авраменко ОЕ, Барбараш ОЛ.. Роль маркеров окислительного метаболизма липопротеидов в определении отдаленного прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента st. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;1(22):33-39).*
8. *Klychnikova EV, Matveev SB, Ryabinin VA, Godkov MA, Golikov AP, Akhmetov VV, Mikhaylov IP. An oxidizing stress, lipide exchange and their interrelation at patients with the heavy course of a hypertension in a combination to a stenosis of carotids. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2012;5:20-22. Russian (Клычникова ЕВ, Матвеев СБ, Рябинин ВА, Годков МА, Голиков АП, Ахметов ВВ, Михайлов ИП. Окислительный стресс, липидный обмен и их взаимосвязь у больных с тяжелым течением гипертонической болезни в сочетании со стенозом сонных артерий. Клиническая лабораторная диагностика. 2012;5:20-22).*
9. *Ragino YuI, Chernyavsky AM, Eremenko NV, Shakhtshneider EV, Polonskaya YaV, Tsimbal SYu, Ivanova MV, Voevoda MI Key laboratory and diagnostic biomarkers of a coronary atherosclerosis. Kardiologiya. 2011;3:42-46. Russian (Рагино ЮИ, Чернявский АМ, Еременко НВ, Шахтшнейдер ЕВ, Полонская ЯВ, Цымбал СЮ, Иванова МВ, Воевода МИ. Ключевые лабораторно-диагностические биомаркеры коронарного атеросклероза. Кардиология. 2011;3:42-46).*
10. *Oganov RG, edition. Fundamentals of evidential medicine. Uchebnoe posobie dlya sistemy poslevuzovskogo i dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya vrachey. M.: Silitseya-Poligraf; 2010. p.136. Russian (Оганов РГ, ред. Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. М.: Силицея-Полиграф; 2010:136).*



К 85–летию со дня рождения Давида Мееровича Аронова

Celebrating the 85th birth anniversary of D.M. Aronov

30 октября 2017 г. исполнилось 85 лет известному кардиологу и ученому, заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору Давиду Мееровичу Аронову.

После окончания Ташкентского Государственного медицинского института Д.М. Аронов работал главным врачом Каганской районной больницы, врачом в Бухарской областной больнице. Д.М. Аронов впервые в Бухарской области организовал электрокардиографический кабинет. Там им было выполнено и опубликовано его первое научное исследование по электрической альтернации сердца. Это предопределило дальнейшие научные устремления молодого доктора – кардиология.

В 1959 г. Д.М. Аронов поступил в аспирантуру Института терапии АМН СССР в Москве, возглавляемого академиком А.Л. Мясниковым. По окончании аспирантуры и защиты кандидатской диссертации (1963 г.), академик А.Л. Мясников предложил перспективному ученику продолжить свою врачебную и научную деятельность в институте.

В 1968 г академик Е.И. Чазов, возглавивший Институт терапии после кончины А.Л. Мясникова, предложил Д.М.Аронову работать в первом в нашей стране отделении кардиологической реабилитации. Успешное развитие кардиореабилитационного направления в СССР и России тесно связано с именем Д.М. Аронова. Его разработки в области кардиореабилитации, сделанные в Институте Кардиологии АМН СССР были положены в основу создания Государственной системы поэтапной реабилитации больных инфарктом миокарда.

Д.М. Ароновым и его сотрудниками впервые была апробирована новая концепция по ускоренному темпу активации больных острым инфарктом миокарда в противовес господствовавшей в то время теории максимального покоя в течение нескольких недель. Для последовательного и системного применения реабилитационных мероприятий была создана и применялась оригинальная «сквозная» система семи ступенчатой двигательной активности больных. Д.М. Аронов первым начал длительные физические тренировки больных после инфаркта миокарда, обосновал эффективность и безопасность применения тренировочных нагрузок умеренной интенсивности (1983г.), что в последующие годы получило признание во всех международных и национальных рекомендациях. Им были разработаны эффективные и безопасные программы физических тренировок, двигательной активности и предложены нормативы оптимальных физических нагрузок для больных ишемической болезнью сердца.

Аронов Д.М. является крупным специалистом по применению нагрузочных проб в кардиологии. Им внесён большой вклад в разработку методологии физических нагрузок и тренировок, применяемых в реабилитации и программах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Эти методы широко используются и в настоящее время.

В сложные 90-е годы социальных Д.М. Аронов активно защищал позиции кардиореабилитации в системе нашего здравоохранения. В реальных условиях современного здравоохранения России им были организованы крупные многоцентровые клинические исследования по изучению влияния комплексной программы реабилитации на клиническое состояние, риск осложнений, трудоспособность больных после инвазивных вмешательств на сосудах сердца.

Будучи членом Экспертного Совета Минздрава России, Аронов Д.М. принимает активное участие в разработке новых современных стандартов по кардиологической реабилитационной помощи,

национальных клинических рекомендаций по реабилитации больных с острым инфарктом миокарда, после инвазивных вмешательств на сосудах сердца и коронарного шунтирования.

Давид Меерович Аронов известен также своими оригинальными исследованиями по изучению патогенеза и лечению атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Он автор и соавтор 20 руководств, 12 монографий, 43 методических рекомендаций и пособий для врачей и более 600 печатных работ по актуальным вопросам кардиологии. Для многих практикующих врачей книги Д. М. Аронова стали настольными. Под его руководством защищено 37 кандидатских и 6 докторских диссертаций. Со свойственной ему энергией и энтузиазмом Д.М. Аронов проводит огромную научно-общественную работу. Он является председателем секции реабилитации и вторичной профилактики Российского кардиологического общества, членом Президиума Национального общества по атеросклерозу. В 2011 году Д.М Аронов инициировал создание Общероссийской Общественной Организации «Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики», президентом которого он является.

Международным признанием деятельности Д.М. Аронова является избрание его членом научного Совета по реабилитации и вторичной профилактике Всемирной Федерации Кардиологов (1992-2004), членом Европейской Ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации, членом правления международной Ассоциации «Друзья сердца по всему миру». Д.М. Аронов – главный редактор журнала «CardioСоматика» и член редакционного совета семи отечественных и двух международных журналов.

Президимум Российского национальнгого общества, редколлегия журнала «Атеросклероз и дислипидемии» сердечно поздравляют дорогого Давида Мееровича Аронова с юбилеем и желают ему доброго здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов.

К 80–летию Анатолия Александровича Лякишева

Celebrating the 80th birth anniversary of A. A. Lyakishev

28 августа 2017 года исполнилось 80 лет Лякишеву Анатолию Александровичу, ответственному редактору журналов «Кардиология» и «Атеросклероз и дислипидемии».

Анатолий Александрович родился в городе Дмитрове Московской области 28 августа 1937 года, в 1961 году окончил с отличием I Московский медицинский институт по специальности «лечебное дело». В течение 3 лет работал сельским участковым врачом на Алтае. С 1964 по 1967 год учился в аспирантуре на кафедре общей терапии и профессиональных заболеваний I Московского медицинского института, затем в течение 10 лет работал в 4 Главном управлении при МЗ СССР в качестве клинического ординатора, врача функциональной диагностики, в течение 3 лет был заведующим отделением клинической больницы № 51 г. Москвы. В 1977 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Эхокардиографическая диагностика ревматического митрального порока сердца и его осложнений». В1977 г. был приглашен академиком Е. И. Чазовым для работы в ВКНЦ АМН СССР, где работал младшим, старшим, ведущим научным сотрудником, а с 1990 по 1998 год руководил отделом атеросклероза и хронических форм ишемической болезни сердца НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России. За эти годы под его руководством было защищено более 10 работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В ранние годы его научные исследования были посвящены вопросам гастроэнтерологии, нарушений ритма сердца, диагностики и лечения пороков сердца, кардиомиопатий, особенностям ишемической болезни сердца у женщин. Он был первым, кто начал применять статины в стране задолго до публикации исследования 4S, один из первых кардиологов страны, который взял на себя ответственность имплантировать стент в коронарную артерию. В возглавляемом им отделе проводились пионерские работы по изучению кальциноза коронарных артерий, отдаленного прогноза после операций реваскуляризации миокарда, роли липопротеида(а) и его фенотипов при ИБС. В 1981–1986 годах он был одним из инициаторов 3 научно-исследовательских работ «Диагностика ИБС у женщин», «Клиническая классификация ИБС», «Разработка новых методов неинвазивной диагностики ИБС». Анатолий Александрович принимал участие в разработке и внедрении в клиническую практику отечественного антиаритмического препарата этмозин, метода чреспищеводной электрической стимуляции предсердий, одним из первых в стране начал участвовать в международных клинических исследованиях. Он достойно представлял интересы страны и кардиоцентра на многих международных симпозиумах.

Опытный врач, выдающийся клиницист и педагог по призванию, А. А. Лякишев всегда увлеченно проводил обходы, клинические разборы, а также анализ современной научной литературы со своими сотрудниками, и особенно с с молодежью. Несмотря на отсутствие в те годы Интернета, Анатолий Александрович всегда был в курсе всех последних достижений в области мировой медицины и кардиологии. Отличительной особенностью его всегда была и остается способность генерировать оригинальные идеи, заражать ими окружающих и, не боясь ответственности, вести за собой. Где бы

ни находился Анатолий Александрович, какой пост бы ни занимал, его всегда отличали и отличают характерные для него скромность и порядочность, честность и принципиальность.

Анатолий Александрович является автором более 250 научных работ в ведущих отечественных и зарубежных журналах.

Анатолий Александрович был одним из инициаторов создания Национального общества атеросклероза, журнала «Атеросклероз и дислипидемии», ответственным редактором которого является по сегодняшний день. Благодаря его активному участию, профессионализму и принципиальной позиции в качестве научного редактора и ответственного секретаря журнала«Кардиология» это издание поддерживает высокий рейтинг в течение многих десятилетий.

С огромным уважением, благодарностью, любовью и пожеланием крепкого здоровья на долгие годы, члены НОА, редколлегия журнала «Атеросклероз и дислипидемии», сотрудники НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова и НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦК» МЗ РФ.

К 60–летию Михаила Ивановича Воеводы

Celebrating the 60th birth anniversary of M. I. Voevoda

14 ноября 2017 года отмечает свой 60–летний юбилей вице–президент Национального общества по изучению атеросклероза, руководитель Научно–исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), академик Российской академии наук Михаил Иванович Воевода.

М. И. Воевода окончил Новосибирский государственный медицинский университет в 1982 году. После окончания университета обучался в клинической ординатуре по специальности «Внутренние болезни». По окончании ординатуры был зачислен в штат НИИ терапии СО РАМН и последовательно прошел все служебные ступени от старшего лаборанта до директора. С 1990 по 2003 г. работал заместителем директора по научной работе НИИ терапии СО РАМН, (с 2003 г. по совместительству зав. сектором молекулярной эпидемиологии и эволюции человека Института цитологии и генетики СО РАН, с 2012 г. – зав. лабораторией молекулярной генетики человека этого института). С 2003 г. по настоящее время – руководитель НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, профессор кафедры фундаментальной медицины медицинского факультета НГУ. В 2010 году избран на должность главного ученого секретаря СО РАМН. В 2016 году избран академиком Российской академии наук.

М. И. Воевода является экспертом Российской академии наук, Российского научного фонда, Российского фонда фундаментальных исследований, членом экспертного комитета Министерства образования и науки Новосибирской области; членом совета Международного общества терапевтов, членом совета Международного общества по приполярной медицине, полномочным представителем Российского научного медицинского общества терапевтов по Сибири и Дальнему Востоку.

М. И. Воевода – крупный российский ученый. Его научные труды посвящены изучению и решению широкого круга фундаментальных проблем в области молекулярно-биологических, организменных и популяционных закономерностей формирования основных терапевтических заболеваний у населения Сибири и Крайнего Севера, а также разработке основ их диагностики, профилактики и лечения. С конца 80-х годов Воевода М. И. активно занимался изучением роли наследственных факторов при различных заболеваниях человека, освоением новых методов молекулярно-генетических исследований. В короткое время он стал квалифицированным специалистом в этой области, сумел наладить сотрудничество с рядом зарубежных лабораторий, неоднократно выезжал в США, Францию, Германию, Канаду и другие страны. В настоящее время основными направлениями научной деятельности М. И. Воеводы являются: молекулярно-генетические основы мультифакториальных и наследственных заболеваний, молекулярно-эпидемиологическая характеристика разнообразия генофонда населения Северной и Центральной Азии, эволюция генофондов древних и современных этнических групп Северной Азии, разработка методов молекулярно-генетического анализа вариабельности генома человека. Развиваемая им тематика органически интегрировалась во все клинические и эпидемиологические исследования института. Научно-исследовательская

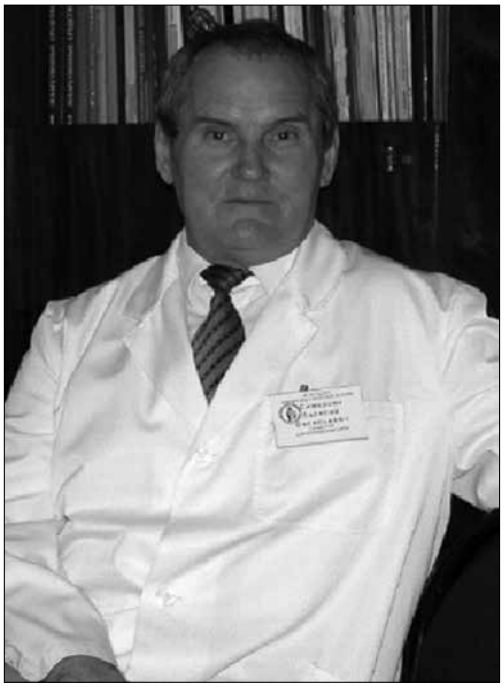
работа М.И. Воеводы в значительной степени способствовала привлечению внимания большого числа исследователей Сибири к генетическим проблемам патологии человека.

Воевода М.И. – руководитель успешно выполненных многочисленных грантов федеральных целевых программ, Российского фонда фундаментальных исследований, Российского гуманитарного научного фонда, Российского научного фонда, крупных международных многоцентровых проектов. Он внес большой вклад в подготовку высококвалифицированных кадров Сибири и Крайнего Севера. Под его руководством выполнено более 30 кандидатских и 10 докторских диссертаций. Имеет более 30 патентов на изобретения. Общее количество публикаций – более 700, общее количество цитирований – более 4000.

Широко известна общественно-организационная деятельность М.И. Воеводы. Его награды: медаль Hildes Award, Fairbanks, AK, USA (2012), медаль имени В.А. Шервинского за многолетнюю безупречную работу и активное участие в деятельности Российского научного медицинского общества терапевтов (2012), премия имени академика В.П. Алексеева за научный вклад в антропологию и археологию по проблемам междисциплинарных исследований (2006), грамота РАМН (2001), почетная грамота губернатора Новосибирской области (2008), почетная грамота Министерства здравоохранения Новосибирской области (2011), благодарственное письмо мэра г. Новосибирска за организацию и проведение акции «Сибирь за здоровое сердце» (2008), почетная грамота губернатора Новосибирской области (2016), медаль «Заслуги перед здравоохранением Республики Бурятия» 1 степени (2017), почетная грамота РАН за добросовестный труд на благо отечественной науки, большие успехи, достигнутые в научной и производственной деятельности и в связи с 60-летием образования федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирское отделение Российской академии наук» (2017), памятная медаль в ознаменование 60-летия СО РАН (2017), почетная грамота ФАНО России (2016), Государственная премия Новосибирской области (2016).

Воевода М.И. неоднократно представлял институт за рубежом на конгрессах, симпозиумах, совещаниях (США, Канада, Норвегия, Великобритания, Франция, Германия, Италия). Выступал с докладами на сессии СО РАМН, заседаниях президиумов СО РАМН и СО РАН, бюро отделения профилактической медицины РАМН, многих других научных форумах. Он член редакционных коллегий журналов «Бюллетень Сибирского отделения РАМН», «Атеросклероз», «Российский кардиологический журнал», «Успехи геронтологии», «Архив внутренней медицины».

Национальное общество по изучению атеросклероза и журнал «Атеросклероз и дислипидемии» желают Михаилу Ивановичу Воеводе крепкого здоровья и дальнейшей плодотворной работы на благо российской медицинской науки.



К 75–летию Василия Васильевича Симерзина

Celebrating the 75-th birth anniversary of V. V. Simerzin

27 июля 2017 г. отмечает свой 75–летний юбилей Симерзин Василий Васильевич – известный российский терапевт, кардиолог, липидолог и гериатр, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (СамГМУ) МЗ РФ.

В.В. Симерзин родился 27 июля 1942 года в г. Караганде в многодетной семье, пострадавшей от репрессий (в семье было семеро детей) (в 1998 г. полностью реабилитированной). Отец – участник и инвалид Великой Отечественной войны.

В 1960 г. после окончания средней школы Василий Васильевич поступил в Куйбышевский медицинский институт, который окончил в 1966 году. После окончания института три года работал в Мучкапской районной больнице Тамбовской области терапевтом. С 1964 г. до настоящего времени работает на кафедре факультетской терапии СамГМУ и прошел путь от ординатора, зав. отделением, ассистента, доцента, зав. учебной частью до профессора. В течение 10 лет заведовал кафедрой факультетской терапии. В настоящее время работает профессором кафедры. С 1994 г. лично организовал, провел и выступал на 257 областных, городских и районных научно-практических конференциях по липидологии. В 2002 году одним из первых в России открыл центр профилактики и лечения атеросклероза и дислипидемий. Василий Васильевич является соавтором руководства по кардиологии «Гериатрическая клиническая кардиология и фармакотерапия» (В.В. Симерзин, В.П. Поляков, Н.Н. Крюков, В.В. Косарев, Н.О. Захарова), Москва, 2002. Он автор 17 монографий, 19 учебно-методических пособий для студентов, 1178 печатных научных работ. Под его руководством защищено 33 кандидатских диссертации по проблеме атеросклероза и кардиологии. Профессор В.В. Симерзин ведет большую работу по подготовке научных кадров, являясь членом ученого совета СамГМУ, членом специализированного диссертационного совета Д 208.085.05 по защите кандидатских и докторских диссертаций при ГБОУ «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

В.В. Симерзин в разное время был членом правления Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), членом правления Российского кардиологического общества (РКО), членом комитета экспертов НОА и РКО, членом правления Общероссийской общественной организации «Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики», председателем региональных отделений этих обществ, руководителем Центра профилактики и лечения атеросклероза и дислипидемий. В течение 10 лет он был главным внештатным липидологом при МЗ и СР Самарской области. С 1977 г. по настоящее время является консультантом Самарского областного клинического кардиологического диспансера.

В.В. Симерзин внес значительный вклад в организацию научной печатной продукции, будучи членом редакционного совета журналов «Самарский медицинский журнал» и «Атеросклероз и дислипидемии», который входит в перечень журналов, рекомендованных ВАК.

Василия Васильевича всегда отличали трудолюбие, высокая научная активность, позитивный настрой, скромность, исполнительность, ровное и доброе отношение к студентам, сотрудникам и пациентам.

В.В. Симерзин за многолетний труд награжден почетной грамотой губернатора Самарской области

Н.И. Меркушкина, почетной грамотой ректора СамГМУ академика РАМН, лауреата Государственной премии РФ, заслуженного деятеля науки РФ профессора Г.П. Котельникова, золотым значком почетного выпускника СамГМУ.

Редакция журнала «Атеросклероз и дислипидемии» искренне поздравляет профессора Василия Васильевича Симерзина с 75-летием, желает ему крепкого здоровья, счастья и новых творческих успехов в его благородном деле – врачевании и служении науке!

Обоснование нового целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Позиция экспертов НОА

В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко

В Российских рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, выпущенных в 2017 году, были впервые представлены новые целевые уровни ХС ЛНП для категории очень высокого сердечно-сосудистого риска [1]. Эта было сделано в первую очередь вследствие публикации результатов 2 крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), где было показано дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при снижении уровня ХС ЛНП ниже 1,5 ммоль/л (55 мг/дл) за счет присоединения к статинам гиполипидемических препаратов других классов.

Исследование IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) – самое крупное и продолжительное РКИ по применению ингибитора абсорбции холестерина в тонком кишечнике эзетимиба, включившее 18 144 больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома [2]. На момент включения больные не принимали эзетимиб или максимальную дозу любого статина, но должны были иметь относительно невысокий уровень ХС ЛНП (1,3–3,2 ммоль/л, или 50–125 мг/дл). Период наблюдения за больными достигал 7 лет. Через 1 год наблюдения средний уровень ХС ЛНП в группе эзетимиба составил 1,4 ммоль/л (54 мг/дл), что на 0,4 ммоль/л (14 мг/дл) меньше, чем в группе симвастатина. В группе комбинированного лечения было продемонстрировано значимое снижение суммарного количества смертельных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации и инсульта на 6,4% (относительный риск (ОР) = 0,936; 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,89–0,99, p = 0,016), снижение абсолютного риска на 2,0%. Важно отметить, что 27%, или 4 933 участников исследования, имели сахарный диабет (СД) 2 типа [2]. У больных диабетом, получавших эзетимиб, отмечено более существенное снижение относительного и абсолютного риска сердечно-сосудистых осложнений (компонентов первичной конечной точки) на 14% (ОР = 0,86; 95% ДИ = 0,78–0,94) и 5,5% соответственно.

Исследование FOURIER (Further cardiovascular OUtcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) с участием 27 564 пациентов из 49 стран было спланировано для подтверждения гипотезы, что присоединение мощного гиполипидемического препарата эволокумаба к терапии статинами может снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений у лиц 40–85 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза (инфаркт миокарда, инсульт, поражение периферических артерий) и уровнем ХС ЛНП ⩾ 1,8 ммоль/л [3]. Первичная конечная точка состояла из смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и реваскуляризации миокарда, тогда как вторичная конечная точка включала лишь сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт.

Средний возраст участников составил 62 года, 75% были мужчины, артериальная гипертония отмечена у 80%, СД – у 34%, курение – у 28%. В исследование вошли пациенты с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: 22 040 пациентов (81%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда (из них 5500 в сроки от 4 недель до 1 года перед включением в исследование),

у 5330 (19%) в анамнезе был негеморрагический инсульт и у 3640 (13%) – периферический атеросклероз. Пациенты находились на адекватной гиполипидемической терапии: 69,2% получали статины в режиме высокой интенсивности и 30,4% – умеренно интенсивную терапию статинами, у 5,1% дополнительно к статинам назначали эзетимиб.

Участники, рандомизированные в группу активного лечения, получали эволокумаб подкожно в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг в месяц, тогда как пациентам в группе контроля на протяжении исследования подкожно вводили плацебо к эволокумабу. Медиана наблюдения в исследовании составила 2,2 года. Была подтверждена высокая гиполипидемическая эффективность эволокумаба: уровень ХС ЛНП снизился на 59%: с 2,40 ммоль/л до 0,78 ммоль/л. Впервые было продемонстрировано положительное влияние терапии эволокумабом на сердечно-сосудистые исходы: частота событий, оцениваемых по первичной конечной точке, в группе эволокумаба была ниже на 15% (ОР=0,85, 95% ДИ=0,79–0,92 p < 0,001), а по вторичной точке – ниже на 20% (ОР=0,80, 95% ДИ=0,73–0,88, p <0,001), чем в группе плацебо. Следует отметить, что эффективность препарата не зависела от исходных характеристик пациентов, включая уровень ХС ЛНП. В ходе исследования была подтверждена безопасность эволокумаба: количество нежелательных явлений было сопоставимо между группами эволокумаба и плацебо, за исключением реакций в месте инъекции, которые были редки, но все же возникали чаще на эволокумабе (2,1% в сравнении с 1,6% на плацебо), при этом частота прекращения инъекций из-за местных реакций в каждой группе не превышала 0,1% [2].

Чуть позднее были представлены результаты дополнительного, заранее спланированного анализа, целью которого было определение связи между границами и степенью снижения уровня ХС ЛНП и частоты сердечно-сосудистых осложнений [4]. В этот анализ были включены 25 982 человека (94% от общего количества рандомизированных, 13 013 на эволокумабе, 12 969 – плацебо). Их ранжировали по уровню достигнутого к 4-й неделе лечения ХС ЛНП на 5 подгрупп: <0,5 ммоль/л (n=2669), 0,5–1,3 ммоль/л (n=8003), 1,3–1,8 ммоль/л (n=3444), 1,8–2,6 ммоль/л (n=7471), >2,6 ммоль/л (n=4395). Было отмечено, что при снижении ХС ЛНП вплоть до 0,2 ммоль/л (7,7 мг/дл) уменьшается частота сердечно-сосудистых осложнений без увеличения риска нежелательных явлений. Однако статистически значимое снижение частоты событий из первичной и вторичной конечных точек было показано только в первых двух подгруппах низких значений ХС ЛНП, т.е. менее 0,5 и 1,3 ммоль/л: на 24% и 15% [ОР=0,76 (0,64–0,90) и 0,85 (0,76–0,96)] для первичной точки и на 31% и 25%: (0,69 (0,56–0,85) и 0,75 (0,64–0,86) для вторичной точки соответственно. В связи с этими данными авторы отметили целесообразность пересмотра целевого уровня ХС ЛНП в современных рекомендациях для лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска [4].

Важно отметить, что по данным опубликованного в 2014 году метаанализа 8 важнейших РКИ со статинами [5] (n = 38 153, 6286 сердечно-сосудистых осложнений у 5387 человек) была продемонстрирована меньшая частота сердечно-сосудистых осложнений при уровне ХС ЛНП <1,3 ммоль/л (50 мг/дл). При сравнении с участниками с уровнем ХС ЛНП >4,5 ммоль/л (175 мг/дл) было отмечено прогрессивное снижение относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня ХС ЛНП: ~2,0–2,6 ммоль/л (75–100 мг/дл), 1,3–2,0 ммоль/л (50–75 мг/дл), и <1,3 ммоль/л (50 мг/дл): 0,56 (95% ДИ 0,46–0,67), 0,51 (0,42–0,62) и 0,44 (0,35–0,55) соответственно.

В 2017 году вышли обновленные рекомендации ряда медицинских ассоциаций, представивших измененные целевые уровни ХС ЛНП у некоторых категорий больных. Так, в феврале 2017 года в США Коллегия эндокринологов и Ассоциация клинических эндокринологов выделили категорию лиц с крайне высоким риском: прогрессирующее сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза, включая нестабильную стенокардию, несмотря на достижение уровня ХС ЛНП = 1,8 ммоль/л, или клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза в сочетании с СД 2 типа, хронической болезнью почек 3–4 стадии, и/или гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, или с отягощенным семейным анамнезом. Для этих больных был предложен более жесткий целевой уровень ХС ЛНП <55 мг/дл (1,5 ммоль/л) [6]. В июле 2017 года 3 бразильских общества (кардиологов, диабетологов, эндокринологов) выпустили рекомендации по ведению сахарного диабета и предложили для больных сахарным диабетом в сочетании с очень высоким риском целевой уровень ХС ЛНП <50 мг/дл (1,3 ммоль), подчеркнув, что класс и уровень доказательства в настоящее время достигают уже максимального – I A [7].

Таким образом, авторский коллектив Российских рекомендаций по коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза считает оправданным снижение целевого уровня ХС ЛНП до значения ниже 1,5 ммоль/л у больных очень высокого риска с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. При этом следует подчеркнуть,

что усилия врачей практического звена должны быть направлены в первую очередь на обеспечение приверженности к непрерывной (пожизненной) терапии статинами в адекватных дозировках. Тем не менее достижение очень низких значений ХС ЛНП (менее 1,5 ммоль/л) как с помощью статинов, так и комбинированной терапии статинами с эзетимибом или эволокумабом сопровождается значимым дополнительным снижением риска повторных сердечно-сосудистых катастроф (класс и уровень доказанности IIa B).

Список литературы

1. *Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, Арабидзе ГГ, Ахмеджанов НМ, Бажан СС, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Бубнова МГ, Воевода МИ, Галявич АС, Горнякова НБ, Гуревич ВС, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Ерёгин СЯ, Зубарева МЮ, Карпов РС, Карпов ЮА, Козиолова НА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Космачева ЕД, Мартынов АИ, Небиеридзе ДВ, Покровский СН, Рагино ЮИ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Чазова ИЕ, Шальнова СА, Шапошник ИИ, Кухарчук ВВ. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22.*
2. *Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387-2397.*
3. *Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-1722.*
4. *Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet. 2017 Aug 25.*
5. *Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiol. 2014;64:485–94.*
6. *Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M, Zangeneh F, Bush MA. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease – executive summary. Endocr Pract. 2017;23(4):479-497. doi: 10.4158/EP171764.GL. Epub 2017 Feb 3.*
7. *Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, Bertolami MC, Chacra AP, Malachias MVB, Vencio S, Saraiva JFK, Betti R, Turatti L, Fonseca FAH, Bianco HT, Sulzbach M, Bertolami A, Salles JEN, Hohl A, Trujilho F, Lima EG, Miname MH, Zanella MT, Lamounier R, Sá JR, Amodeo C, Pires AC, Santos RD. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). Diabetol Metab Syndr. 2017;9:53. doi: 10.1186/s13098-017-0251-z.*

Отчёт о X Ежегодной конференции Национального общества по изучению атеросклероза

И.В. Сергиенко, М.В. Ежов

30 сентября 2017 г. состоялась X Ежегодная научно-практическая конференция Национального общества по изучению атеросклероза «Прорыв в борьбе с атеросклерозом». В работе однодневной конференции приняло участие около 300 человек. С первым докладом выступил известный кардиолог из Голландии Питер Лансберг, который продемонстрировал основные достижения в области борьбы с атеросклерозом, а также проблемы в данном вопросе. Основную проблему профессор Лансберг видит в разрыве между научными достижениями и реальной клинической практикой, а также в том, что лечение пациентов с заболеваниями, вызванными атеросклерозом, как правило начинается после клинической манифестации, что недопустимо. Кроме того, практически отсутствует первичная профилактика, которая является не менее важной, чем вторичная. С докладами выступили российские кардиологи из различных регионов РФ, являющиеся лидерами в вопросах борьбы с атеросклерозом.

Были подняты вопросы, касающиеся статинотерапии. Сделан акцент на том, что в средствах массовой информации появляются публикации, ставящие под сомнения патологическую роль холестерина ЛНП в формировании атеросклеротической бляшки. Это приводит как к отказу от терапии статинами, так и к использованию статинов в неадекватных дозах, что ведёт к учащению возникновения сердечно-сосудистых событий. Была обсуждена проблема достижения целевых уровней липидов у пациентов различных категорий риска, продемонстрированы случаи, когда необходимо использовать комбинированную гиполипидемическую терапию, в частности комбинацию статина с эзетимибом.

Большое внимание было уделено проблеме диагностики и лечения семейной гиперхолестеринемии (СГХС). Были сделаны сообщения об успехе в выявлении данных пациентов, о создании липидных центров и о необходимости систематизировать получаемую информацию в рамках Российского регистра. Обсуждалась возможность использования ингибиторов PCSK9 у данной категории больных и необходимость государственной поддержки лечения данными препаратами больных с СГХС. Были показаны успехи в использовании данных препаратов в рамках программ ODYSSEY и PROFICIO. Отмечено, что появился новый класс препаратов, позволяющий влиять как на суррогатные, так и на твёрдые конечные точки.

Заслушаны сообщения, посвященные наиболее передовым новостям международного значения, в частности, успехам в использовании ингибитора интерлейкина-1-бета – канакинумаба, исследование CANTOS. Показаны достижения, связанные с терапией новыми классами препаратов, используемыми для снижения уровня апоCIII (воланесорсен), PCSK9 (инклизиран).

Были сделаны практические доклады, посвященные вопросам диагностики и лечения пациентов с атеросклерозом в реальной клинической практике. Также были приняты отчеты президента и директора НОА о проведенной работе.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

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