

Вести с 78 конгресса Европейского общества атеросклероза (EAS)

В. В. Кухарчук

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК МЗ и СР, Москва

News from The 78th European Atherosclerosis Society Congress (EAS 2010)

V. V. Kukharchuk

2000 специалистов в области атеросклероза из 65 стран собрались на 78-й конгресс Европейского общества атеросклероза, который проходил в живописном Гамбурге. Программа была насыщенной и освещала все последние достижения в области молекулярно-генетических исследований атеросклероза, раннего выявления заболевания с применением современной диагностической аппаратуры и, по словам президента конгресса профессора **У. Байзигель (Ulrike Beisiegel)**, «интригующие терапевтические возможности предупреждения атеросклероза и его осложнений». На церемонии открытия конгресса почетная международная награда им. Академика Н. Н. Аничкова была вручена выдающемуся американскому ученому, лауреату Нобелевской премии 1985 года **М. Брауну (Michael S. Brown)**, который выступил с актовой лекцией, посвященной этому знаменательному событию. В процессе конференции было представлено и обсуждено более 80 докладов и 440 постеров. Большое внимание было уделено работам молодых исследователей, лучшие из которых были отмечены специальными наградами общества. В настоящем обзоре сделана попытка довести до сведения читателя наиболее интересные результаты научно-практических исследований по атеросклерозу, которые были представлены ведущими специалистами из Европы и Северной Америки.

В симпозиуме, проходившем под названием «Клинические и практические аспекты ведения больных с дислипидемией», приняли участие известные эксперты П. Лансберг (Нидерланды), М. Фарнье (Франция), Дж. Беттеридж (Великобритания).

П. Лансберг (Peter Lansberg) в своем сообщении остановился на значении апопротеина Apo B-100 как критерия дислипидемии. Этот маркер уже не первый год предлагается использовать для оценки риска развития коронарных событий. Еще в исследовании INTERHEART было показано, что отношение apo B-100 к apo A-I является главным маркером риска развития инфаркта миокарда. В канадских рекомендациях по коррекции дислипидемии показатель уровня apoB-100 заменил маркер ХС ЛПНП, как более чувствительный и специфический тест в оценке потенциального риска сердечно-сосудистых событий (ССС). В докладе был обозначен оптимальный целевой уровень apoB-100 в плазме, который не должен превышать 0,8 г/л (80 мг/дл). М. Фарнье (Michel Farnier) в своем докладе также подтвердил

значимость показателя apo B-100 в качестве критерия оценки терапевтического воздействия на липидный спектр, показав, что результаты проведенных исследований соответствуют критериям доказательств I-A в отношении того, что уровень apo B-100 <0,8 г/л ассоциируется с наименьшим риском развития коронарной болезни сердца.

Дж. Беттеридж (John Betteridge) говорил о другой важной проблеме – терапии дислипидемии у ВИЧ инфицированных больных, а также у больных с трансплантированным сердцем. Проблема состоит в том, что статины плохо сочетаются как с ингибиторами протеаз (которые назначают больным с ВИЧ инфекцией), так и с циклоспорином, который получают больные после трансплантации сердца. В какой-то степени решить проблему помогает одновременное назначение симвастатина и эзетимиба, поскольку такая комбинация позволяет достичь целевого уровня ХС ЛПНП, не прибегая к назначению высоких доз сильно действующих статинов, и снизить вероятность развития побочных эффектов у этой категории пациентов.

Пленарная сессия «Молекулярно-генетические основы атеросклероза» проходила под председательством президента конгресса У. Байзигель и президента EAS Д. Чапмана.

В докладе **Г. Пастеркампа (Gerard Pasterkamp) (Голландия)** были представлены данные о новых молекулярных маркерах риска нестабильной бляшки. Изучая материал, полученный при проведении эндартерэктомии коронарных сосудов, с помощью патоморфологических, биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических методов, а также современных инструментальных методов (ВСУЗИ, МРТ), голландские исследователи получили ряд новых данных. В частности, ими установлен факт значительного преобладания макрофагов в нестабильной атеросклеротической бляшке (АСБ), интенсивный неоангиогенез, являющийся предвестником тромбоза нестабильной бляшки. Изучая белковый спектр (протеомика) бляшки, ученые показали, что нестабильная бляшка характеризуется рядом особенностей белкового метаболизма. В них выявлена повышенная экспрессия белка остеопонтина, который традиционно считается продуктом секреции дифференцирующихся остеобластов. К другим белкам, являющимся потенциальными маркерами нестабильности АСБ, авторы относят белок, связывающий жирные кисло-

ты, матричные металлопротеиназы-2, 8, 9, а также каспазы – ферменты, участвующие в апоптозе клеток, вовлеченных в атеросклеротический процесс. Авторами предложен белковый диагностический чип, позволяющий проанализировать экспрессию 90 протеинов, так или иначе вовлеченных в процесс атерогенеза и дестабилизации АСБ.

М. Беннет (Martin R. Bennett, Великобритания) сфокусировал внимание на роли суперсовременной аппаратуры, позволяющей идентифицировать процесс дестабилизации АСБ. Прежде всего, он показал роль внутрисосудистого ультразвука с виртуальной гистологией, который позволяет четко вывить такие элементы бляшки как фиброзная покрышка, некротическая сердцевина, кальцинированная ткань. Сопоставление всех полученных данных определяет высокую чувствительность и специфичность (>90%) в определении нестабильности бляшки. Революция происходит в изображении бляшки с помощью компьютерной томографии в сочетании с позитрон-эмиссионной томографией (ПЭТ) с введением 18-фтордезоксиглюкозы (ФДГ). Наложение изображений, получаемых с помощью этих двух методов, позволяет не только идентифицировать нестабильную бляшку, но и определить в ней количество макрофагов, которые активно захватывают ФДГ, что позволяет визуализировать процесс воспаления. С практической точки зрения, применение ПЭТ/КТ совместимой томографии может быть полезным для оценки эффективности препаратов, влияющих на процесс воспаления в сосудистой стенке.

Сообщение **А. Тедгуи (Alain Tedgui, Франция)** было посвящено иммунорегуляторным механизмам атеросклероза. Он выделил роль транскрипционного фактора NF- κ B, регуляция которого нарушается при дисфункции эндотелия, что способствует развитию воспалительного ответа в стенке сосуда. В экспериментальных исследованиях было показано, что ингибирование выработки NF- κ B предотвращает развитие атеросклероза у экспериментальных мышей. Большое место в его докладе было уделено роли Т-лимфоцитов, в частности, Т-хелперов, которые играют важную роль в регуляции клеточного иммунитета в процессе развития атеросклероза. Им были обозначены подходы к Т-регуляторной терапии атеросклероза – введение лабораторным животным CD3-антител или CD20-антител, что вызывает активацию Т-регуляторных лимфоцитов и ингибирует развитие экспериментального атеросклероза.

Г. Шункерт (Herbert Schunkert, Германия) остановился на результатах, которые дали полномасштабные исследования генома человека (Genome-Wide Analysis Study – GWAS) для предсказания риска того или иного коронарного события в зависимости от генетических вариаций. В качестве примера важности этих исследований он ссылается на значение хромосомы 9p21.3, которая была идентифицирована в нескольких исследованиях как геномный регион, сильно ассоциирующийся с риском развития ИБС. В пределах хромосомы 9p21.3 локуса, одно-

нуклеотидный полиморфизм (SNP) rs1333049 отчетливо ассоциировался с развитием ИБС, но не с клиническим исходом заболевания. Недавние исследования показали, что SNP rs599839, локализованный на хромосоме 1p13.3, ассоциировался не только с развитием ИБС, как было известно ранее, но также со значением сывороточного уровня ХС ЛНП. Авторам удалось показать, что SNP rs599839 ассоциируется со сниженным уровнем ХС ЛНП и низким риском развития ИБС. Этот эффект опосредовался через повышение экспрессии мультилигандного рецептора сортилина, регулирующего процесс захвата клетками ХС ЛНП. Здесь уместно заметить, что эти результаты вновь подтверждают реальную, уже на генетическом уровне, связь между обменом липопротеидов низкой плотности и развитием ИБС.

Полномасштабные исследования генома (GWAS), позволяющие вывить характерные для популяции генетические дефекты, несмотря на высокую стоимость метода, стремительно расширяются в кардиологии и других областях медицины, с перспективой поисков подходов к генной коррекции выявленного дефекта.

На симпозиуме «Лечение дислипидемии и атеросклероза» два больших доклада касались исследования ACCORD и применения в клинической практике ингибитора канабиноидных рецепторов. Результаты исследования ACCORD докладывал главный исследователь, профессор Колумбийского Университета **Г. Гинсбург (Henry Ginsburg, США)**. В своем заключении он отметил, что «полученные данные не поддерживают идею совместного назначения фенофибрат и симвастина, поскольку никаких преимуществ данная комбинация по сравнению с монотерапией симвастином у большинства больных сахарным диабетом (СД) и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений не дала». Вместе с тем, автор считает целесообразным прибегать к такой комбинации у больных с СД, имеющих низкий уровень ХС ЛВП и повышенный уровень ТГ. Как показал проведенный субанализ исследования ACCORD, комбинированная терапия симвастином и фенофибратом у этих больных сопровождалась отчетливо меньшей частотой развития диабетической ретинопатии и связанной с этим слепоты.

Руководитель лаборатории физиологических исследований, профессор Национального Института здоровья в Бетесде **Дж. Кунос (George Kunos, США)** в своем докладе говорил о новых препаратах, воздействующих на эндоканабиноидную систему. Гиперактивность эндоканабиноидной системы ассоциируется с развитием ожирения, инсулинорезистентности и метаболического синдрома. Антагонист канабиноидного рецептора СВ-1 римонабант в клинических исследованиях снижал вес тела и приводил к нормализации метаболических нарушений, связанных с ожирением, однако, его применение ограничивалось побочными эффектами, главным из которых были нейропсихические расстройства. Новый антагонист периферических СВ 1 канабиноидных рецепторов AM6545 в экспери-

менте на мышцах с генетическим или алиментарным ожирением не вызывал расстройств со стороны нервной деятельности, но хорошо контролировал гликемический профиль, содержание жира в печени и уровень липидов в крови. Интересно, что у животных, которые были «нокаутированы» по гену рецепторов СВ 1, такого эффекта не наблюдали. Автор делает заключение об обещающей перспективе терапии инсулинорезистентности и ожирения новыми антагонистами периферических каннабиноидных рецепторов. Нужно отметить, что проблема ожирения была под пристальным вниманием участников конгресса – ожирение стремительно распространяется в мире, несмотря на то, что другие факторы риска (АГ, дислипидемия) заметно снижаются в развитых странах.

Л. Ван Галя (Luc van Gaal, Бельгия) констатировал факт, что риск смертельного исхода от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) возрастает вдвое у лиц с индексом массы тела, превышающим нормальные значения. Вместе с тем, он отмечает особенности ожирения и функции жировой ткани в зависимости от типа ожирения. Известно, что интраабдоминальная жировая ткань повышает инсулинорезистентность, снижает секрецию инсулина и уровень ЛВП. Накопление так называемого висцерального жира повышает риск смерти от ССЗ, поскольку жировая ткань внутренних органов высвобождает адипокины, которые играют негативную роль в развитии атеросклероза: ИЛ-6, TNF-альфа. В то же время высвобождение адипонектина сопровождается благоприятными изменениями в гармонизации углеводного и жирового метаболизма. Мало изученный цитокин RBP-4 (ретинол, связывающий протеин 4), которому прежде приписывали функцию переносчика ретинола, оказался полезным маркером развития инсулинорезистентности у человека. Уровень этого белка соотносится с состоянием инсулинорезистентности и ожирения. Но даже у тощих пациентов повышенное содержание RBP-4 является неблагоприятным прогностическим маркером развития инсулинорезистентности и СД. Таким образом, в руках у клиницистов появился ценный маркер, позволяющий прогнозировать развитие СД и связанных с ним метаболических нарушений.

П. Нуутила (Pijro Nuutilla Финляндия) остановился на характеристике так называемого коричневого жира. Различают коричневые и белые адипоциты. Первые присутствуют, главным образом, у новорожденных и животных, которые зимой уходят в спячку. Цвет жировых клеток обуславливает большое количество митохондрий. Коричневые адипоциты метаболически активны и основная их роль заключается в вырабатывании тепла в ответ на холодовую раздражитель (потребление глюкозы коричневыми адипоцитами в 10-15 раз выше при проведении холодовой пробы). До недавнего времени считалось, что с возрастом коричневые адипоциты исчезают или превращаются в белые, метаболически малоактивные адипоциты. Однако

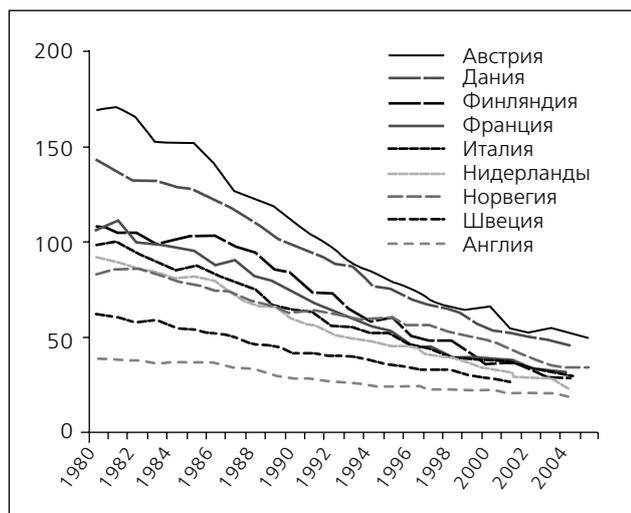
с помощью метода ПЭТ было показано, что у взрослых лиц коричневые адипоциты сохраняются; они локализуются преимущественно в области шеи и верхней половины грудной клетки и активируются в экстремальных ситуациях, главным образом, при выраженном охлаждении. В клинических условиях их функционирование определяется при проведении холодовой пробы. Ведутся исследования о возможности осуществлять с лечебной целью у больных с ожирением усиленный синтез коричневых адипоцитов, которые сжигают калории жировой ткани. Однако, «наращивание» коричневых адипоцитов пока возможно лишь в эксперименте.

Д. Келли (Daniel P. Kelly, США) в своем докладе остановился на проблеме диабетического сердца. Он подчеркнул, что в процессе СД развивается липоматозная кардиомиопатия вследствие повышенного накопления в кардиомиоцитах свободных жирных кислот. Важную роль в этом процессе играют ядерные рецепторы, в частности, PPAR-γ, снижение экспрессии на поверхности макрофагов мембранных белков CD36, Толл-подобных рецепторов типа 4, которые играют важную роль в связывании окисленных ЛНП, жирных кислот и фосфолипидов.

Несомненный интерес представляла секция «Новые терапевтические стратегии в лечении атеросклероза». **Г. Вик (Georg Wick, Австрия)** в докладе «Вакцинация против атеросклероза – ближайшая реальность?» рассказал о проекте TOLERAGE, координатором которого он является, стоимость которого оценивается в 10 млн евро. Проект TOLERAGE (повышение возрастной толерантности) предусматривает новые возможности борьбы с атеросклерозом посредством изменения состояния иммунной системы у лиц пожилого возраста. Особая роль отводится реакции клеток на стресс в виде экспрессии белков теплового шока, которые (белки) играют важную роль в поддержании нормального функционирования всех клеток, вовлеченных в иммунологический и антистрессорный ответ. Автор видит в качестве первоочередной задачи поддержание уровня нормальной экспрессии белка теплового шока, в частности его варианта HSP-60, путем доставки белка *per os* или интраназально с помощью безопасного вирусного вектора. Последующим элементом проекта TOLERAGE является применение двух видов вакцин – против атеросклероза (иммунизация окисленными ЛНП) и против ревматоидного артрита (иммунизация PBS), поскольку в патогенезе этих двух заболеваний с вовлечением в процесс иммунной системы много общего. Автор считает, что реализация проекта будет способствовать снижению распространенности и тяжести этих социально значимых заболеваний и приведет к существенному уменьшению финансовых затрат, направляемых на их лечение.

Другой интересной проблеме терапии атеросклероза был посвящен доклад **Р. Гери (Richard Geary, США)** который назывался «Что может добавить к обычной липидснижающей терапии подавление активности гена». Речь шла о принци-

Рисунок 1. Снижение сердечно-сосудистой смертности в странах Евросоюза.



пильно новых препаратах, созданных на основе антисмысловых (antisense) нуклеотидов, которые должны обнаружить ту мРНК или участок ДНК, против которой они направлены. В случае с атеросклерозом, речь идет о химерном антисенсовом олигонуклеотиде, который блокирует трансляцию мРНК, ответственную за синтез апо В-100, основного апопротеина всех потенциального атерогенных липопротеинов. Создан антисенсовый препарат мипомерсен, который прошел клинические испытания у больных с гетеро- и гомозиготной формами семейной гиперхолестеринемии. Препарат эффективно, в дополнение к основной терапии статинами, снижал уровни ХС ЛНП и Лп(а). Разработаны антисенсовые нуклеотиды к конвертазе PCSK9, апобелкам С-III и С-IV, Лп(а) и окисленным фосфолипидам.

Группа авторов (**A. Gordon, N. Wong, J. Johansson – США**) сообщили о новой молекуле, разработанной ими на основе моноклональных антител с целью индуцировать мРНК апопротеина А-I и таким образом повысить уровень ХС ЛВП, обеспечивающего обратный транспорт ХС. Предварительные результаты в эксперименте и клинике показали высокую эффективность этого нового Апо А-I миметика. Впереди предстоят клинические испытания III фазы.

Большой интерес вызвала пленарная сессия «Метаболические факторы: механизмы, влияющие на кардиоваскулярный риск». **А. Розенгрен (Annika Rosengren, Швеция)** показала, что в Европе можно выделить три отличающихся друг от друга образца тенденций смертности от ССЗ. В странах Северной Европы, где смертность от ССЗ в начале семидесятых годов была в 4-5 раз выше, чем во Франции и Италии, в настоящее время она существенно снизилась и практически сравнялась с показателем сердечно-сосудистой смертности в Средиземноморских странах (рис 1).

В странах Восточной Европы, вошедших в состав Евросоюза, уровень сердечно-сосудистой смертности, поднимавшийся неуклонно вплоть до начала

90-х годов, затем начал отчетливо снижаться. В России и странах бывших советских республик уровень смертности от ССЗ сохраняется на высоком уровне.

Наиболее успешной страной, в которой на популяционном уровне удалось реализовать концепцию профилактики сердечно-сосудистых факторов риска, является Финляндия. Благодаря целенаправленным мероприятиям по оздоровлению характера питания в стране за период между 1972 и 2007 годами потребление насыщенных жиров снизилось с 22% от общей калорийности до 13%. Кроме этого, проведенный анализ показал, что достигнутое снижение диастолического давления на 8,7 мм рт. ст., уровня ХС на 1,54 ммоль/л и существенное ограничение курения, привели к снижению суммарного риска сердечно-сосудистой смертности на 60%. В результате коронарная смертность в некоторых регионах (Северная Карелия) снизилась на 80%, а в целом по Финляндии – на 70%. Финляндия не единственная страна, добившаяся таких успехов в коррекции факторов риска. Существенное снижение показателей смертности от ССЗ наблюдается в Великобритании, Швеции и других странах Европы. Везде ключом к успеху была работа по коррекции таких факторов риска как артериальная гипертония, дислипидемия, курение. Из парадоксов профилактики необходимо отметить факт увеличивающегося числа лиц с ожирением (индекс массы тела >30 кг/м²), но особенность нынешней популяции лиц, страдающих ожирением состоит в том, что по сравнению с их предшественниками 60-х годов, они имеют гораздо меньшую распространенность других факторов риска, таких как курение, дислипидемия и артериальная гипертония. Сегодня хорошо известно, что само по себе изолированное ожирение является относительным фактором риска ССЗ и большее значение имеет сочетание ожирения именно с другими факторами риска. Продолжающая оставаться высокой смертность в России, странах Восточной Европы и развивающихся странах является предметом всеобщей озабоченности, тем более, что пример стран Западной Европы показывает, что ССЗ, в частности ИБС, являющиеся основными причинами высокой смертности в мире, можно успешно предупредить.

В сообщениях других авторов этой сессии (**Р.М. Таскинен, Дж. Манча, П. Лансберг**) акцент был сделан на оптимизацию коррекции традиционных и новых факторов риска, в первую очередь сахарного диабета, артериальной гипертонии и дислипидемии (в том числе и уровня апо В-100) с учетом накопленного опыта по достижению целевых уровней сахара, липидов крови и АД.

На заключительном симпозиуме были рассмотрены актуальные вопросы терапии редких, но чрезвычайно тяжелых заболеваний, сопровождающихся развитием атеросклероза. Доклад **М. Кушель (Marina Cuchel, США)** был посвящен результатам испытаний III фазы препарата ломитапид – ингибитора белка транспортера триглицеридов в микросомах печени. Препарат испытыва-

ли у пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, у которых до настоящего времени терапия гиперхолестеринемии является проблемой. По механизму действия препарат ингибировал формирование в печени частиц ЛОНП за счет блокирования переноса апо В-100. В исследование было включено 25 больных, из них половина получала терапию в течение 26 недель, половина в течение 56 недель. Препарат назначали в дозе 5 мг и постепенно титровали ее до 60 мг. Уровень ХС ЛНП снизился на 51% в результате 26-недельного приема ломитапида и, в еще большей степени, у пациентов, принимавших препарат в течение 56 недель – с 364 мг/дл до 134 мг/дл, уровень апо В-100 снизился с 286 мг/дл до 143 мг/дл., концентрация триглицеридов – с 115 мг/дл до 43 мг/дл., ХС ЛПВП – с 43 мг/дл до 37 мг/дл. Терапия переносилась хорошо. Из побочных явлений авторы отмечали увеличение жира в печени, количество которого оценивалось методом магнитно-резонансной спектроскопии. Повышение было транзиторным и достигало максимума к 26 неделе терапии, затем к 56 неделе постепенно снижалось. Авторы пришли к заключению о высокой эффективности препарата у больных с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии.

Наконец, несомненный интерес вызвало сообщение **Д. Годе (Daniel Gaudet)** и группы авторов из Канады, которые доложили результаты первого завершившегося исследования по генной терапии с применением препарата алипоген типаровек (alipogen tiparovec, АМТ-011) у пациентов с наследственным дефицитом липопротеинлипазы. Это тяжелое наследственное заболевание – семейная хиломикронемия (I тип гиперлипидемии) характеризуется высочайшим уровнем триглицеридов

в плазме крови (>30 ммоль/л), развитием тяжелых панкреатитов, эруптивного ксантомотоза, гепатоспленомегалии, липемией ретины. Эффективного лечения до последнего времени наследственной хиломикронемии, которая к счастью встречается редко (1-2 на 1000000), не существует. В основе заболевания лежит дефект гена, кодирующего плазменную липопротеинлипазу, которая в норме обеспечивает эффективный гидролиз хиломикрон и триглицеридов. Испытуемый препарат является генно-инженерной конструкцией гена ЛПЛ, в качестве проводника используется аденовирусный вектор. Лекарство вводится инъекционным путем в мышцы ноги (40-60 инъекций в сессию). В исследование было включено 14 пациентов со средним уровнем ТГ 29 ммоль/л. Инъекции проводились с интервалами 2, 4, 8, 12 недель. По окончании исследования уровень триглицеридов снизился на 40%. Существенно улучшилась картина глазного дна (уменьшение признаков липемии ретины). Препарат одобрен FDA для лечения наследственного дефицита липопротеинлипазы.

Данное сообщение дает лишь общее представление о последних достижениях в различных областях (фундаментальных, клинических, эпидемиологических) атеросклероза. Эти достижения шаг за шагом приближают нас к более полному пониманию того сложного и многогранного процесса, каким является атеросклероз. Сегодняшние возможности Интернета дадут читателям возможность, опираясь на ключевые слова и фамилии авторов, указанные в статье, самостоятельно получить более подробную информацию по тем вопросам, которые не нашли полного отражения в обзорной статье. Web адрес Европейского общества атеросклероза: www.eas-society.org.

Актуальность применения высоких доз аторвастатина у больных ишемической болезнью сердца

М.В. Ежов

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗиСР РФ

High doses of atorvastatin in patients with ischemic heart disease

M.V. Ezhov

Применение препаратов из группы статинов в настоящее время стало одним из обязательных компонентов вторичной профилактики ишемических осложнений у больных с различными формами ишемической болезнью сердца [Smith SC Jr et al, 2006]. В настоящее время актуален вопрос не назначения препаратов этой группы, а определения категорий больных, у которых целесообразно при-

менение высоких доз статинов. К ним относятся пациенты очень высокого риска развития повторных сердечных осложнений: перенесшие острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ), операции реваскуляризации (коронарное шунтирование (КШ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Максимальная доказательная база, представленная в крупных международных