

# АТЕРОСКЛЕРОЗ И ДИСЛИПИДЕМИИ

Journal of ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDEMIAS



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

ISSN 2219-8202



## В номере

### Обзоры

Перспективы возможностей визуализации атеросклероза методом позитронно-эмиссионной томографии в Российской Федерации

Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология

### Оригинальные статьи

Сравнительная эффективность и безопасность монотерапии статинами и их комбинации с эзетимибом (Результаты российского ретроспективного наблюдательного исследования УНИСОН)

Изучение рентгеноморфологических особенностей ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом различной локализации.

Эндотелиальная дисфункция у больных системной красной волчанкой как ранний маркер атеросклероза

### Резолюция совета экспертов

Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии и организации медицинской помощи пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Совет Экспертов

### Клинический случай

Клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки с выраженной гипертриглицеридемией и новыми вероятно-патогенными вариантами в гене LPL:p. [(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]

### От редакции

К 90-летию со дня рождения Давида Мееровича Аронова



# акрихин

Люди заботятся о Людях



# +25%

К ДОСТИЖЕНИЮ  
ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ  
ХС ЛНП\*<sup>4</sup>

# ПРОСТО ДОБАВИТЬ ОТРИО К ЛЮБОМУ СТАТИНУ<sup>3</sup>



препятствует всасыванию ХС\*\* в кишечнике и снижает его всасывание на **54%**<sup>1,2</sup>



добавление эзетимиба к статинам снижает уровень ХС ЛНП\* на **25,1%** эффективнее<sup>4</sup>

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, г. о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс: (495) 702-95-03

1. По сравнению с плацебо. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Отрио, таблетки 10 мг. 3. Сусеков А.В., Кобалова Ж.Д., Гуревич В.С. и соавт. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «Акрихин», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. Кардиология. 2019;59(55):47-57. 4. Gagne C et al. Efficacy and Ezetimibe Added to Ongoing TATIN tHERAPY FOR Treatment of Patients With Primary Hypercholesterolemia Am J Cardiol 2002;90:1084-1091.

\* ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

\*\* ХС – холестерин

Информация для медицинских и фармацевтических работников



## АТЕРОСКЛЕРОЗ и ДИСЛИПИДЕМИИ (АиД)

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

Печатный орган Национального общества по изучению атеросклероза

Выпускается с 2010 года

Подписной индекс 90913

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

### № 4 (49) 2022

#### Главный редактор

**И.В. Сергиенко** (Москва)

#### Заместители главного редактора

**Г.Г. Арабидзе** (Москва)

**М.В. Ежов** (Москва)

#### Научные редакторы

**С.И. Проваторов** (Москва)

**Е.В. Меркулов** (Москва)

**А.Б. Сумароков** (Москва)

#### Ответственный секретарь

**Н.Б. Горнякова** (Москва)

#### Редакционная коллегия

**А.А. Аншелес** (Москва)

**О.И. Афанасьева** (Москва)

**С.А. Бойцов** (Москва)

**М.Г. Бубнова** (Москва)

**В.В. Кухарчук** (Москва)

**И.Е. Чазова** (Москва)

**А.И. Каминный** (Москва)

**Ю.А. Карпов** (Москва)

**Г.А. Коновалов** (Москва)

**В.О. Константинов**  
(Санкт-Петербург)

**П.П. Малышев** (Москва)

**А.И. Мартынов** (Москва)

**С.Н. Покровский** (Москва)

**Д.И. Садыкова** (Казань)

**А.Н. Самко** (Москва)

**В.В. Скибицкий** (Краснодар)

**А.А. Ширяев** (Москва)

#### Редакционный совет

**А.А. Абдуллаев** (Махачкала)

**Ф. Бартер** (Австралия)

**М. Вrabлик** (Чехия)

**А.С. Галявич** (Казань)

**В.С. Гуревич** (Санкт-Петербург)

**И.В. Дворяшина** (Архангельск)

**А.А. Демидов** (Астрахань)

**О.М. Драпкина** (Москва)

**С.Я. Ерегин** (Ярославль)

**Н.Э. Закирова** (Уфа)

**Р.С. Карпов** (Томск)

**Н.А. Козиолова** (Пермь)

**А.В. Концевая** (Москва)

**П. Лансберг** (Нидерланды)

**И.В. Логачева** (Ижевск)

**Ю.М. Лопатин** (Волгоград)

**А.Н. Мешков** (Москва)

**В.Э. Олейников** (Пенза)

**Ю.М. Поздняков** (Московская обл.)

**А.И. Попугаев** (Вологда)

**А.В. Родионов** (Москва)

**Р.И. Сайфутдинов** (Оренбург)

**В.В. Симерзин** (Самара)

**О.Г. Смоленская** (Екатеринбург)

**Л.А. Хаишева** (Ростов-на-Дону)

**К. Ховинг** (Нидерланды)

**С.В. Шалаев** (Тюмень)

**С.В. Шлык** (Ростов-на-Дону)

**С.С. Якушин** (Рязань)

#### Редакция:

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

#### Издательство:

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

Электронная версия журнала доступна на сайте НОА ([www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)) и на сайте Научной электронной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

Правила для авторов: [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)

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

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-39935 от 20.05.2010

Периодичность – 4 раза в год. Тираж – 3000 экземпляров

Все права защищены. © 2010 «ПатиСС»

**N° 4 (49) 2022****Editor-in-Chief****I.V. Sergienko** (Moscow)**Deputy Editors****G.G. Arabidze** (Novosibirsk)**M.V. Ezhov** (Moscow)**Senior Editors****S.I. Provatorov** (Moscow)**E.V. Merkulov** (Moscow)**A.B. Sumarokov** (Moscow)**Executive Secretary****N.B. Gornyakova** (Moscow)**Associate Editors****A.A. Ansheles** (Moscow)**O.I. Afanasyeva** (Moscow)**S.A. Boytsov** (Moscow)**M.G. Bubnova** (Moscow)**I.E. Chazova** (Moscow)**A.I. Kaminniy** (Moscow)**Y.A. Karpov** (Moscow)**G.A. Kononov** (Moscow)**V.O. Konstantinov**  
(Saint Petersburg)**V.V. Kukharchuk** (Moscow)**P.P. Malyshev** (Moscow)**A.I. Martynov** (Moscow)**S.N. Pokrovskii** (Moscow)**D.I. Sadykova** (Kazan)**A.N. Samko** (Moscow)**V.V. Skibitskii** (Krasnodar)**A.A. Shiryaev** (Moscow)**Editorial Board****A.A. Abdullaev** (Makhachkala)**P. Barter** (Australia)**A.A. Demidov** (Astrakhan)**O.M. Drapkina** (Moscow)**I.V. Dvoriashina** (Arkhangelsk)**S.Ya. Eregin** (Yaroslavl)**A.S. Galyavich** (Kazan)**V.S. Gurevich** (Saint Petersburg)**K. Hovingh** (Netherlands)**R.S. Karpov** (Tomsk)**L.A. Khaisheva** (Rostov-on-Don)**N.A. Koziolova** (Perm)**A.V. Kontcevaya** (Moscow)**P.J. Lansberg** (Netherlands)**I.V. Logacheva** (Izhevsk)**Y.M. Lopatin** (Volgograd)**A.N. Meshkov** (Moscow)**V.E. Oleynikov** (Penza)**A.I. Popugaev** (Vologda)**Y.M. Pozdnyakov** (Moscow region)**A.V. Rodionov** (Moscow)**R.I. Sayfutdinov** (Orenburg)**S.V. Shalaev** (Tyumen)**S.V. Shlyk** (Rostov-on-Don)**V.V. Simerzin** (Samara)**O.G. Smolenskaya** (Ekaterinburg)**M. Vrablik** (Czech Republic)**S.S. Yakushin** (Ryazan)**N.E. Zakirova** (Ufa)**Editorial office:**

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

**Publishing house:**

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

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

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

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

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

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

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

All rights reserved. © 2010 "PatiSS"

## Содержание

### Обзоры

**Перспективы возможностей визуализации атеросклероза методом позитронно-эмиссионной томографии в Российской Федерации**

А.А. Аншелес, Г.Г. Шимчук, А.Б. Брускин, Гр.Г. Шимчук, В.Б. Сергиенко ..... 5

**Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология**

С.Д. Охота, С.Г. Козлов, Ю.Н. Автаева, И.С. Мельников, З.А. Габбасов ..... 10

### Оригинальные статьи

**Сравнительная эффективность и безопасность монотерапии статинами и их комбинации с эзетимибом (Результаты российского ретроспективного наблюдательного исследования УНИСОН)**

И.В. Сергиенко, М.В. Ежов, В.С. Гуревич, В.К. Зафираки, П.А. Баров, О.В. Цыганкова, Е.А. Цыпленкова, Е.П. Приходько, Н.Г. Виноградова, В.Р. Идиятуллина, Е.В. Вырупаева, М.В. Савченко, Ю.Е. Юхина, А.А.Калиновская, Е.С. Тимощенко, А.А. Некрасов, О.Г. Смоленская, К.С. Манько, Е.В. Тимошина ..... 25

**Изучение рентгеноморфологических особенностей ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом различной локализации.**

А.В. Аникина, Л.В. Щербакова, М.Е. Амелин, Ю.И. Рагино ..... 39

**Эндотелиальная дисфункция у больных системной красной волчанкой как ранний маркер атеросклероза**

Н.В. Лазарева, О.В. Бугрова, Н.Э. Артемова, Р.И. Сайфутдинов, К.М. Иванов, К.А. Нагорнова ..... 46

### Резолюция совета экспертов

**Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии и организации медицинской помощи пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации.**

**Совет Экспертов** ..... 54

### Клинический случай

**Клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки с выраженной гипертриглицеридемией и новыми вероятно-патогенными вариантами в гене LPL:p.[(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]**

А.Н. Мешков, А.В. Киселева, Г.А. Коновалов, В.Л. Аверкиев, С.А. Сметнев, Е.А. Сотникова, А.А. Жарикова, О.М. Драпкина ..... 62

### От редакции

**К 90-летию со дня рождения Давида Мееровича Аронова** ..... 68

**Правила для авторов** ..... 71

## Contents

### Reviews

**Prospects for the possibilities of visualization of atherosclerosis by positron emission tomography in the Russian Federation**  
A.A. Ansheles, G.G. Shimchuk, A.B. Bruskin, Gr.G. Shimchuk, V.B. Sergienko ..... 5

**VonWillebrand factor and cardiovascular pathology**  
S.D. Okhota, S.G. Kozlov, Y.N. Avtaeva, I.S. Melnikov, Z.A. Gabbasov ..... 10

### Original articles

**Comparative efficacy and safety of statins monotherapy and their combination with ezetimibe (Results of the Russian retrospective observational study UNISON)**  
I.V. Sergienko, M.V. Ezhov, V.S. Gurevich, V.K. Zafiraki, P.A. Barov, O.V. Tsygankova, E.A. Tsyplenkova, E.P. Prikhodko, N.G. Vinogradova, V.R. Idiyatullina, E.V. Vyrupaeva, M.V. Savchenko, Yu.E. Yukhina, A.A. Kalinovskaya, E.S. Timoshchenko, A.A. Nekrasov, O.G. Smolenskaya, K.S. Manko, E.V. Timoshina ..... 25

**Study of the X-ray morphological features of the Achilles tendon in men with atherosclerosis of various localization**  
A.V. Anikina, L.V. Shcherbakova, M.E. Amelin, Yu.I. Ragino ..... 39

**Endothelial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus as an early marker of atherosclerosis**  
N.V. Lazareva, O.V. Bugrova, N.E. Artemova, R.I. Saifutdinov, K.M. Ivanov, K.A. Nagornova ..... 46

### Council of Experts Resolution

**Actual questions of increasing the availability of innovative therapy and the organization of medical care for patients with atherosclerotic cardiovascular diseases in the Russian Federation. Advisory Board** ..... 54

### Clinical case

**Clinical manifestations and effectiveness of lipid-lowering therapy in a patient with severe hypertriglyceridemia and new likely pathogenic variants of the LPL:p.[(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]**  
A.N. Meshkov, A.V. Kiseleva, G.A. Konovalov, V.L. Averkiev, S.A. Smetnev, E.A. Sotnikova, A.A. Zharikova, O.M. Drapkina ..... 62

### Editorial

**To the 90th anniversary of the birth David Meerovich Aronov** ..... 68

**Instructions for authors** ..... 71

# Перспективы возможностей визуализации атеросклероза методом позитронно-эмиссионной томографии в Российской Федерации

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0001

© А.А. Аншелес<sup>1</sup>, Г.Г. Шимчук<sup>2</sup>, А.Б. Брускин<sup>3</sup>, Гр.Г. Шимчук<sup>2</sup>, В.Б. Сергиенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> НИЦ «Курчатовский институт», Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

Для цитирования: Аншелес Алексей Аркадьевич – ORCID 0000-0002-2675-3276; Шимчук Геннадий Григорьевич – ORCID 0000-0002-1407-0697; Брускин Александр Борисович – ORCID 0000-0002-0563-9669; Шимчук Григорий Геннадьевич – ORCID 000-0002-8147-1087; Сергиенко Владимир Борисович – ORCID 0000-0002-0487-6902. Перспективы возможностей визуализации атеросклероза методом позитронно-эмиссионной томографии в Российской Федерации. Атеросклероз и дислипидемии. 2022; 4(49):5–9. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0001

## Абстракт

Атеросклероз и сопутствующее ему воспаление стенки артерий – этот процесс, предшествующий ишемии и инфаркту, и являющийся фактором ухудшения прогноза пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ранняя визуализация атеросклероза является общепризнанной актуальной задачей современной кардиологии. В настоящее время развиваются современные радионуклидные методы, позволяющие оценивать различные компоненты атерогенеза. В обзоре представлены актуальные возможности молекулярной визуализации атеросклероза с помощью позитронно-эмиссионной томографии с акцентом на наиболее перспективные радиофармацевтические препараты на основе генераторного галлия-68, используемые в данном направлении, в разрезе оценки существующей ситуации с кардиологической ПЭТ-диагностикой в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** атеросклероз, позитронно-эмиссионная томография, радиофармацевтические препараты, галлий-68.

## Prospects for the possibilities of visualization of atherosclerosis by positron emission tomography in the Russian Federation

A.A. Ansheles<sup>1</sup>, G.G. Shimchuk<sup>2</sup>, A.B. Bruskin<sup>3</sup>, Gr.G. Shimchuk<sup>2</sup>, V.B. Sergienko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Cardiology named after akad. E.I. Chazov Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

<sup>3</sup> Burnasyan SRC-FMBC FMBA, Moscow, Russia

## Abstract

Atherosclerosis and the concomitant inflammation of the artery wall is the process that precedes myocardial ischemia and infarction and it deteriorates the prognosis of patients with cardiovascular diseases. Early visualization of atherosclerosis is an important task of clinical cardiology. Currently, modern radionuclide methods are developing to evaluate various components of atherogenesis. The review presents the actual possibilities of molecular visualization of atherosclerosis using positron emission tomography, emphasizing on the most promising radiopharmaceuticals based on generator-produced gallium-68, used in this regard, in the context of assessing the existing situation with a cardiology PET diagnostics in the Russian Federation.

**Keywords:** atherosclerosis, positron emission tomography, radiopharmaceuticals, gallium-68.

По данным мировой статистики сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения во всем мире. Они составляют треть от всех смертей, причем в половине случаев причиной являются наличие атеросклероза и ишемической болезни сердца [1]. Смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации в 2020 году составила 620,7 на 100 тыс. населения, что по абсолютным значениям в 5 раз выше, чем в ведущих странах мира. При этом атеросклероз и сопутствующее ему воспаление стенки артерий – этот тот процесс, который в большинстве случаев предшествует ишемии, инфаркту и сам по себе ухудшает прогноз у большинства пациентов [2]. По этой причине ранняя визуализация атеросклероза, а точнее, именно нестабильных бляшек – это одна из краеугольных задач ядерной кардиологии.

В связи с этим позиция ВОЗ состоит в первоочередной необходимости мер по первичной профилактике, что включает разработку и внедрение новых методов раннего выявления сердечно-сосудистых заболеваний. В этом плане особое значение приобретают методики ядерной кардиологии, требующие постоянной разработки и модернизации визуализирующей аппаратуры, программного обеспечения однофотонных (ОЭКТ) и позитронных (ПЭТ) томографов, а также внедрения новых специфических радиофармпрепаратов (РФП) [3]. В своих документах МАГАТЭ уже давно указывает на то, что в странах, где методы ядерной кардиологии используются недостаточно широко значительно выше смертность при сердечно-сосудистых заболеваниях [4]. Именно к таким странам относится и Россия, где за последние 20 не разработано и не выпущено ни одного нового РФП для радионуклидной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы. В то же время во всем мире распространенность методов ядерной кардиологии, в том числе ПЭТ, неуклонно растет пропорционально появлению новых технологий, как технических, так и радиофармацевтических [5]. К настоящему времени известно, что своевременное проведение ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ-диагностики позволяет снизить общую смертность населения на величину до 20% за счет ранней диагностики заболеваний и своевременного принятия решения врачами по тактике лечения.

Основная доля (70%) ПЭТ-исследований приходится на онкологию, однако активно развивается ПЭТ в кардиологии (20%) и неврологии (10%). Только в США число ПЭТ-исследований составляет порядка 5 млн. процедур в год, выполняемых на более чем 2500 ПЭТ-томографов различных производителей. Более 1500 из них находятся в составе клиник, а около 1000 томографов располагаются в отдельных ПЭТ-центрах. В США 1 ПЭТ приходится на 150 тыс. населения, в Японии – на 200 тыс. населения, а в Германии – на 800 тыс. населения. Наша страна существенно отстает

по этому показателю: 1 ПЭТ на более чем 1,5 млн. населения страны. В настоящее время в России функционирует около 50 ПЭТ-центров и не более 100 ПЭТ-томографов, из них современных (с  $\geq 64$ -срезовым КТ) – 23, при этом обеспечение их необходимыми изотопами осуществляется из 21 медицинских циклотронов. Важно подчеркнуть, что возможность полноценного исследования перфузии и метаболизма миокарда методом ПЭТ существует лишь в 4 центрах России. С учетом наличия в РФ 85 административных центров (из них 16 городов-миллионников), в настоящее время в областных лечебных учреждениях в крупных городах необходима организация порядка 80 новых ПЭТ-центров с возможностью не только онкологической, но и кардиологической визуализации.

Другим серьезным фактором, сдерживающим развитие клинической ПЭТ-диагностики в России, является необходимость в рамках ПЭТ-центра создавать также и комплекс для создания РФП, включающий оборудование для создания медицинских изотопов (циклотрон) и радиохимического производства меченных этими изотопами препаратов. Циклотрон необходим для производства таких наиболее востребованных изотопов, как  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{124}\text{I}$  (для ПЭТ) и  $^{123}\text{I}$  (для ОЭКТ), однако стоимость создания такого ПЭТ-центра полного цикла составляет сегодня более 10 млн. евро.

В этой связи достаточно интересными и перспективными на сегодняшний день представляются возможности применения РФП на основе изотопа галлия-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ). Главным достоинством данных РФП является генераторный способ получения изотопа, что не требует развертывания циклотронно-производственного комплекса. В основе работы данного генератора используется пара радионуклидов  $^{68}\text{Ge}$  ( $t_{1/2} = 271$  дней) /  $^{68}\text{Ga}$  ( $t_{1/2} = 68,3$  мин) [6]. Использование генератора вместо циклотрона позволяет значительно снизить стоимость ПЭТ-исследований и существенно расширить круг клинических учреждений в России, способных проводить исследования при наличии только лишь ПЭТ-томографа, не создавая для этого полноценный ПЭТ-центр с собственным ускорителем. Поставка  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  генераторов, имеющих срок годности 10–15 месяцев (соответствует долгому периоду полураспада материнского радионуклида), возможна на территорию всей России.

Другой причиной широкого распространения за рубежом  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  генераторов стала возможность создания на основе  $^{68}\text{Ga}$  целого ряда перспективных РФП, покрывающих целый ряд актуальных диагностических направлений. Это стало возможным с появлением способа получения  $^{68}\text{Ga}$  в ионной форме, пригодной для синтеза разнообразных комплексов как для диагностики, так и для планирования дальнейшей радионуклидной терапии в концепции тераностики. Это связано с тем, что галлий является элементом 3-ей группы таблицы Менделеева, в которую входят многие

важные терапевтические радионуклиды, в первую очередь  $^{90}\text{Y}$  и  $^{177}\text{Lu}$  [7]. Кроме того, применение бифункциональных (то есть связывающихся и с металлическим изотопом, и с биомолекулой) хелатирующих агентов (БХА) могут быть применены при создании более специфичных соединений для адресной доставки радионуклида *in vivo*. Для сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  наиболее востребованными БХА остаются DTPA, MAG3 и HYNIC, а для ПЭТ с  $^{68}\text{Ga}$  – DOTA, NOTA и NODAGA [8].

К настоящему времени в клиническую практику внедрен целый ряд РФП на основе  $^{68}\text{Ga}$ . Первым крупным успехом стало применение  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC – производного октреотида (аналога соматостатина) для визуализации нейроэндокринных опухолей, превосходящего по диагностической точности такие давно зарекомендовавшие себя РФП, как  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и  $^{111}\text{In}$ -октреотид. С другой стороны, с той же целью при помощи традиционной сцинтиграфии успешно применяются октреотиды, меченные  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TATE и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC), востребованные также для визуализации метастазов соматостатин-продуцирующего рака щитовидной железы [9]. К другим важным РФП на основе  $^{68}\text{Ga}$  относятся  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor (визуализация гематологических и солидных опухолей), семейство РФП на основе ингибитора белка активации фибробластов (FAPI-04, -21, -46 и т.д.), интегринов ( $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-RGD) для неспецифической визуализации солидных опухолей. К более специфическим онкологическим рецепторным пептидным РФП относятся  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-GGNIe-CysMSHhex (агонист рецептора меланокортина-1 для визуализации меланомы),  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-SP (агонист рецептора нейрокина-1 для визуализации глиом),  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-MG0 (агонист рецептора холецистокинина-2 для визуализации медуллярной карциномы щитовидной железы), а также меченный  $^{68}\text{Ga}$  пептидомиметик  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (простат-специфичный мембранный антиген для визуализации рака простаты) и  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 (для тераностики).

К сожалению, в настоящее время в клинической практике не используются РФП для раннего выявления различных патологических процессов при атеросклерозе и для визуализации атеросклеротических бляшек с воспалительным компонентом. Тем не менее, за рубежом имеется ряд экспериментальных разработок, касающихся применения исходно онкологических РФП для кардиологической визуализации. А именно, ряд препаратов на основе Ga-68 и RGD-содержащих пептидов, изначально разрабатываемых для обнаружения очагов опухолевого неоангиогенеза [10] находят применение и в клинической кардиологии [11]. Это становится возможным благодаря многообразию патологических процессов при возникновении, развитии и прогрессировании атеросклероза, в первую очередь воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке, что позволяет подобрать

ряд уже известных соединений для визуализации *in vivo* некоторых из этих процессов. Имеется ряд предпосылок для целесообразности внедрения в кардиологическую практику следующих РФП:  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE и  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-11-UDA (11-ундекановая жирная кислота).

**$^{68}\text{Ga}$ -FAPI.** Белок активации фибробластов (FAP) экспрессируется в фибробластах различных опухолей, и участвует в процессах, способствующих развитию рака: ремоделированию матрикса, ангиогенезу, устойчивости к химиотерапии, иммуносупрессии [12]. Поскольку FAP практически отсутствует в большинстве органов в норме, он представляет собой перспективную мишень для визуализации и эндоррадиотерапии [13]. При этом повышенное накопление меченного ингибитора FAP (FAPI) было зарегистрировано при многих неонкологических состояниях, включая воспалительные поражения, фиброз, травмы, артриты, дегенеративные заболевания костей, IgG-4-ассоциированные заболевания, патологию соединительной ткани, атеросклероз [14]. Оценка возможностей FAPI в визуализации прогрессирования атеросклероза проводилась в ряде экспериментальных исследований [15].

**$^{68}\text{Ga}$ -PSMA** (меченный простат-специфический мембранный антиген, другое название – глутамат-карбоксипептидаза II, GCP II) исходно является онкологическим пептидным РФП для визуализации при раке предстательной железы, печеночно- и почечно-клеточного рака. PSMA является трансмембранным гликопротеином типа II, обнаруженным в 1987 году в метастатических клеточных линиях рака простаты [16]. Молекула PSMA образуется 750 аминокислотами и разделена на внутриклеточную, трансмембранную и внеклеточную области. Последняя из них содержит 707 аминокислот и содержит специфические ферментативные домены, являющиеся основной мишенью для современной визуализации и терапии PSMA-лигандами [17]. Функции PSMA включают ферментативную активность пептидазы, связанную с метаболизмом фолата и глутамата, а также активацию сигнальных путей, участвующих в пролиферации и выживании клеток. Экспрессия PSMA происходит в нормальных эпителиальных клетках предстательной железы и в значительной мере активируется в опухолевых клетках в соответствии с биологической агрессивностью заболевания [18].

Тем не менее, несмотря на свое название (простат-специфический мембранный антиген), его экспрессия не является исключительной для клеток предстательной железы. PSMA обнаруживается в других эпителиальных клетках, а также, что более важно – в очагах воспаления/инфекции, а также в зонах опухолевого и атеросклеротического неоангиогенеза. Возможности  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA в оценке неоваскуляризации в атеросклеротических бляшках описаны в исследовании Derlin et al. [19]. Согласно результатам данного исследования, PSMA локально

накапливался в различных участках стенки аорты, в том числе в зонах кальцинированных бляшек. Кроме того, задокументировано накопление PSMA в области диссекции аневризмы брюшной аорты [20]. Таким образом, имеются определенные перспективы для исследования возможностей потенциального применения  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA в кардиологической практике.

**$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE** является клинически апробированным олигопептидным РФП для визуализации SSTR-позитивных (имеющих рецепторы к соматостатину) нейроэндокринных опухолей. Также известно, что SSTR экспрессируется на макрофагах, которые играют важную роль в воспалительных процессах в стенах коронарных артерий и крупных сосудов, активируясь в частности при стимуляции липополисахаридами [21]. Кроме того, экспрессия гена рецептора соматостатина 2 подтипа (SSTR-2) в коронарных эндотелиальных клетках человека снижается при воздействии воспалительным цитокином TNF- $\alpha$ , который в основном продуцируется и секретируется активированными макрофагами [22]. Следовательно, в условиях развития воспаления экспрессия SSTR-2 в макрофагах активируется, а в эндотелиальных клетках подавляется.

Поскольку воспаление является ключевым процессом, способствующим разрыву нестабильной атеросклеротической бляшки, визуализация этого процесса на ранних этапах является ключевой в плане профилактики жизнеугрожающих осложнений атеросклероза, причем  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, благодаря вышеописанному механизму, может оказаться одним из наиболее удачных РФП для визуализации нестабильных бляшек. В исследовании Tarkin et. al было показано, что целевая экспрессия SSTR-2 происходит исключительно в провоспалительных макрофагах M1, при этом специфическое связывание  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE с SSTR-2 рецепторами происходит в каротидных бляшках, содержащих большое количество CD68+ макрофагов [23]. Кроме того, соотношение ткань-пул крови при ПЭТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE достоверно определяло инфаркт/инсульт-связанную артерию у больных с ОКС и ишемическим ОНМК. В целом,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE является перспективным маркером атеросклеротического воспаления, обеспечивая более качественную, чем с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, визуализацию коронарных артерий, более высокую специфичность к макрофагам и более достоверное выявление поражения коронарных артерий высокого риска [23]. Другим механизмом визуализации нестабильных бляшек с помощью  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE может быть накопление в эндотелиальных клетках, участвующих в неангиогенезе в пределах атеросклеротической бляшки, и также экспрессирующих SSTR-2 [24]

**$^{68}\text{Ga}$ -NOTA-11-UDA** (11-амино-ундекановая кислота) является одним из перспективных экспериментальных РФП на основе жирной кислоты для визуализации метаболизма миокарда [25]. Известно, что энергетические потребности

миокарда обеспечиваются посредством утилизации жирных кислот (ЖК), глюкозы, лактата и аминокислот. Для оценки метаболизма миокарда в основном используются РФП на основе меченых жирных кислот и глюкозы. Свободные ЖК циркулируют в плазме связанными с альбумином и проникают через клеточную мембрану пассивной диффузией. Поступая внутрь клетки, ЖК могут либо выйти из нее обратной диффузией (эффузией), либо активироваться ацил-КоА-синтетазой. В последнем случае ЖК оказываются заключенными в клетке и могут либо подвергнуться  $\beta$ -окислению в митохондриях, либо включиться в внутриклеточный пул липидов. Ишемия миокарда подавляет  $\beta$ -окисление ЖК и приводит к снижению поглощения (из-за уменьшения перфузии) и задержке клиренса РФП из этих зон. Как правило, оценка метаболизма миокарда проводится совместно с перфузионным исследованием, сопоставление этих двух подходов является основным методом выявления жизнеспособного миокарда. Существуют различные подходы к конъюгированию 11-амино-ундекановой кислоты с бифункциональными хелаторами. При этом полученные РФП характеризуются достаточными показателями задержки в миокарде для получения высокого соотношения миокард-пул крови, а также активным их участием в  $\beta$ -окислении в миокарде, что подтверждается данными радиохроматографии [25].

Таким образом, в настоящее время очевидно, что радионуклидная молекулярная визуализация атеросклероза с биомолекулами, мечеными галлием-68 имеет большие возможности и перспективы. Основную роль в ближайшем будущем будет играть поиск возможностей применения в кардиологии РФП, уже разработанных для других задач. Эти РФП имеют большой потенциал для получения важной диагностической информации об активности атеросклеротического процесса. Применение ПЭТ с генераторным галлием-68 как основной составляющей молекулярной визуализации атеросклеротических изменений на клеточном уровне – будущее ядерной кардиологии.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансирования.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest or funding.

### Финансирование

Работа выполнена при поддержке НИЦ «Курчатовский институт».

### Financing

The work was supported by the National Research Center "Kurchatov Institute".

## Список литературы / References

1. Cardiovascular diseases (CVDs). WHO fact sheet.; [cited]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
2. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(8):589-610.
3. Dorbala S, Ananthasubramaniam K, Armstrong I.S., Chareontbaitawe P, DePuey E.G., Einstein A.J., Gropler R.J., Holly T.A., Mahmarian J.J., Park M.A., Polk D.M., Russell R, 3rd, Slomka P.J., Thompson R.C., Wells R.G. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(5):1784-846.
4. Nuclear. Cardiology. Guidance on the Implementation of SPECT Myocardial Perfusion Imaging. IAEA Human Health Series No 23 (Rev 1). 2016.
5. Beller G.A. Future growth and success of nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(2):375-78.
6. Sammartano A, Migliari S, Scarlattei M, Baldari G, Serrelli G, Lazzara C, Garau L, Gbetti C, Ruffini L. Performance and long-term consistency of five Galliform 68Ge/68Ga generators used for clinical Ga-68 preparations over a 4 year period. *Nucl Med Commun.* 2022;43(5):568-76.
7. Peer-Firozjaei M, Tajik-Mansoury M.A., Geramifar P, Ghorbani R, Zarifi S, Miller C, Rabmim A. Optimized cocktail of 90Y/177Lu for radionuclide therapy of neuroendocrine tumors of various sizes: a simulation study. *Nucl Med Commun.* 2022;43(6):646-55.
8. Fani M, Maecke H.R., Okarvi S.M. Radiolabeled peptides: valuable tools for the detection and treatment of cancer. *Theranostics.* 2012;2(5):481-501.
9. Sager S, Kabasakal L, Halac M, Maecke H, Uslu L, Onsel C, Kanmaz B. Comparison of 99mTc-HYNIC-TOC and HYNIC-TATE octreotide scintigraphy with FDG PET and 99mTc-MIBI in local recurrent or distant metastatic thyroid cancers. *Clin Nucl Med.* 2013;38(5):321-5.
10. Li L, Chen X, Yu J, Yuan S. Preliminary Clinical Application of RGD-Containing Peptides as PET Radiotracers for Imaging Tumors. *Front Oncol.* 2022;12:837952.
11. Gronman M, Tarkia M, Kiviniemi T, Halonen P, Kuivanen A, Savunen T, Tolvanen T, Teubo J, Kakela M, Metsala O, Pietila M, Saukko P, Yla-Herttuala S, Knuuti J, Roivainen A, Saraste A. Imaging of alphavbeta3 integrin expression in experimental myocardial ischemia with [(68)Ga]NODAGA-RGD positron emission tomography. *J Transl Med.* 2017;15(1):144.
12. Zhao L, Chen J, Pang Y, Fu K, Shang Q, Wu H, Sun L, Lin Q, Chen H. Fibroblast activation protein-based theranostics in cancer research: A state-of-the-art review. *Theranostics.* 2022;12(4):1557-69.
13. Lindner T, Loktev A, Altmann A, Giesel F, Kratochwil C, Debus J, Jager D, Mier W, Haberkorn U. Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein. *J Nucl Med.* 2018;59(9):1415-22.
14. Zheng S, Lin R, Chen S, Zheng J, Lin Z, Zhang Y, Xue Q, Chen Y, Zhang J, Lin K, You X, Yao S, Miao W. Characterization of the benign lesions with increased (68)Ga-FAPI-04 uptake in PET/CT. *Ann Nucl Med.* 2021;35(12):1312-20.
15. Wu M, Ning J, Li J, Lai Z, Shi X, Xing H, Hacker M, Liu B, Huo L, Li X. Feasibility of In Vivo Imaging of Fibroblast Activation Protein in Human Arterial Walls. *J Nucl Med.* 2022;63(6):948-51.
16. de Galiza Barbosa F, Queiroz M.A., Nunes R.F., Costa L.B., Zaniboni E.C., Marin J.F.G., Cerri G.G., Buchpiguel C.A. Nonprostatic diseases on PSMA PET imaging: a spectrum of benign and malignant findings. *Cancer Imaging.* 2020;20(1):23.
17. Will L, Sonni I, Kopka K, Kratochwil C, Giesel F.L., Haberkorn U. Radiolabeled prostate-specific membrane antigen small-molecule inhibitors. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;61(2):168-80.
18. O'Keefe D.S., Bacich D.J., Huang S.S., Heston W.D.W. A Perspective on the Evolving Story of PSMA Biology, PSMA-Based Imaging, and Endoradiotherapeutic Strategies. *J Nucl Med.* 2018;59(7):1007-13.
19. Derlin T, Thiele J, Weiberg D, Thackeray J.T., Puschel K, Wester H.J., Aguirre Davila L, Larena-Avellaneda A, Daum G, Bengel F.M., Schumacher U. Evaluation of 68Ga-Glutamate Carboxypeptidase II Ligand Positron Emission Tomography for Clinical Molecular Imaging of Atherosclerotic Plaque Neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(11):2213-19.
20. Wong V.C.K., Yip J.W.L., Stevanovic A, Le K, Mansberg R. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen Uptake in Dissecting Abdominal Aortic Aneurysm. *Clin Nucl Med.* 2020;45(6):455-58.
21. Dalm V.A., van Hagen P.M., van Koetsveld P.M., Achilefu S, Houtsmuller A.B., Pols D.H., van der Lely A.J., Lamberts S.W., Hofland L.J. Expression of somatostatin, cortistatin, and somatostatin receptors in human monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(2):E344-53.
22. Yan S, Li M, Chai H, Yang H, Lin P.H., Yao Q, Chen C. TNF-alpha decreases expression of somatostatin, somatostatin receptors, and cortistatin in human coronary endothelial cells. *J Surg Res.* 2005;123(2):294-301.
23. Tarkin J.M., Joshi F.R., Evans N.R., Croudbury M.M., Figg N.L., Shah A.V., Starks L.T., Martin-Garrido A, Manavaki R, Yu E, Kuc R.E., Grassi L, Kreuzhuber R, Kostadima M.A., Frontini M, Kirkpatrick P.J., Coughlin P.A., Gopalan D., Fryer T.D., Buscombe J.R., Groves A.M., Ouwehand W.H., Bennett M.R., Warburton E.A., Davenport A.P., Rudd J.H. Detection of Atherosclerotic Inflammation by (68)Ga-DOTATATE PET Compared to [(18)F]FDG PET Imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(14):1774-91.
24. Adams R.L., Adams I.P., Lindow S.W., Zhong W., Atkin S.L. Somatostatin receptors 2 and 5 are preferentially expressed in proliferating endothelium. *Br J Cancer.* 2005;92(8):1493-8.
25. Jain A, Mathur A, Pandey U, Sarma H.D., Dash A. (68)Ga labeled fatty acids for cardiac metabolic imaging: Influence of different bifunctional chelators. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(23):5785-91.

# Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002

© С.Д. Охота<sup>1</sup>, С.Г. Козлов<sup>1</sup>, Ю.Н. Автаева<sup>1</sup>, И.С. Мельников<sup>1,2</sup>, З.А. Габбасов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

Для цитирования: Охота Сергей Денисович – ORCID 0000-0002-0744-8188, Козлов Сергей Геннадьевич – ORCID 0000-0001-8800-1670, Автаева Юлия Николаевна – ORCID 0000-0002-3701-9747, Мельников Иван Сергеевич – ORCID 0000-0001-5241-3091, Габбасов Зуфар Ахнафович – ORCID 0000-0003-3878-2573. Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;4(49):10–24. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002

## Абстракт

Фактор фон Виллебранда (ФФВ) – большой мультимерный гликопротеин, являющийся одним из компонентов системы гемостаза. При высоких скоростях сдвига, например, в артериях малого диаметра и в местах их выраженного стенозирования, ФФВ играет ключевую роль в адгезии тромбоцитов к субэндотелию при нарушении целостности эндотелиального слоя. ФФВ так же связывается с фактором свертывания крови VIII, являясь его переносчиком в кровотоке и защищая от протеолиза. Дефицит или дисфункция ФФВ предрасполагают к кровотечениям. В то же время, повышенный уровень в крови высокомолекулярных (ВММ) ФФВ тесно ассоциирован с тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Наличие тяжелого стеноза устья аорты или гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выносящего тракта левого желудочка может обуславливать возникновение дефицита ВММ ФФВ и, как следствие этому, приводить к криптогенным желудочно-кишечным кровотечениям. Возникновению ишемической болезни сердца (ИБС) и развитию ее осложнений способствует повышенная склонность к тромбообразованию. С учетом участия ФФВ в гемостазе, можно предположить, что нарушение функции этого фактора будет влиять на возникновение и течение ИБС.

**Ключевые слова:** фактор фон Виллебранда; атеросклероз; атеротромбоз; ишемическая болезнь сердца

## Von Willebrand factor and cardiovascular pathology

S.D. Okhota<sup>1</sup>, S.G. Kozlov<sup>1</sup>, Y.N. Avtaeva<sup>1</sup>, I.S. Melnikov<sup>1,2</sup>, Z.A. Gabbasov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> FSBI "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia.

<sup>2</sup> FSBI "State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russia.

## Abstract

Von Willebrand factor (VWF) is a large multimeric glycoprotein, which is one of the components of the hemostasis system. At high shear rates, for example, in small-diameter arteries and in places of their pronounced stenosis, VWF plays a main role in platelet adhesion to the subendothelium in violation of the integrity of the endothelial layer. VWF also binds to blood clotting factor VIII, being its carrier in the bloodstream and protecting against proteolysis. VWF deficiency or dysfunction predisposes to bleeding. At the same time, elevated levels of high molecular weight (HMF) FFV in the blood is closely related to thrombotic thrombocytopenic purpura. The presence of severe aortic stenosis or hypertrophic cardiomy-

opathy with obstruction of the excretory tract of the left ventricle can cause HMF VWF deficiency and, as a consequence, lead to cryptogenic gastrointestinal bleeding. The occurrence of coronary heart disease and the development of its complications is facilitated by an increased tendency to thrombosis. Taking into account the participation of VWF in hemostasis, it can be assumed that a violation of the function of this factor will affect the occurrence and course of coronary heart disease.

**Keywords:** Willebrand factor; atherosclerosis; atherothrombosis; coronary heart disease

Фактор фон Виллебранда (ФФВ) - один из компонентов системы гемостаза. При высоких скоростях сдвига, таких как в артериях малого диаметра и в местах их выраженного стенозирования, ФФВ играет ключевую роль в адгезии тромбоцитов к субэндотелию при нарушении целостности эндотелиального слоя. Наряду с участием в адгезии тромбоцитов, ФФВ связывается с фактором свертывания крови VIII (фактор VIII), тем самым защищая его от протеолиза и транспортируя в крови. Вне связи с ФФВ фактор VIII нестабилен и быстро разрушается.

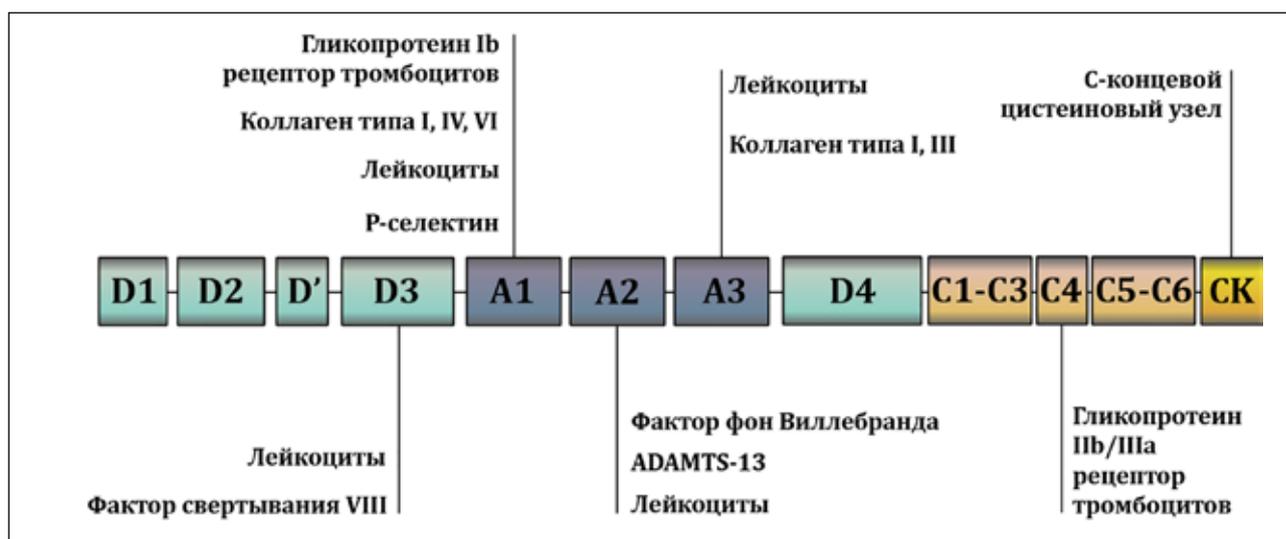
### Структура и функция фактора фон Виллебранда

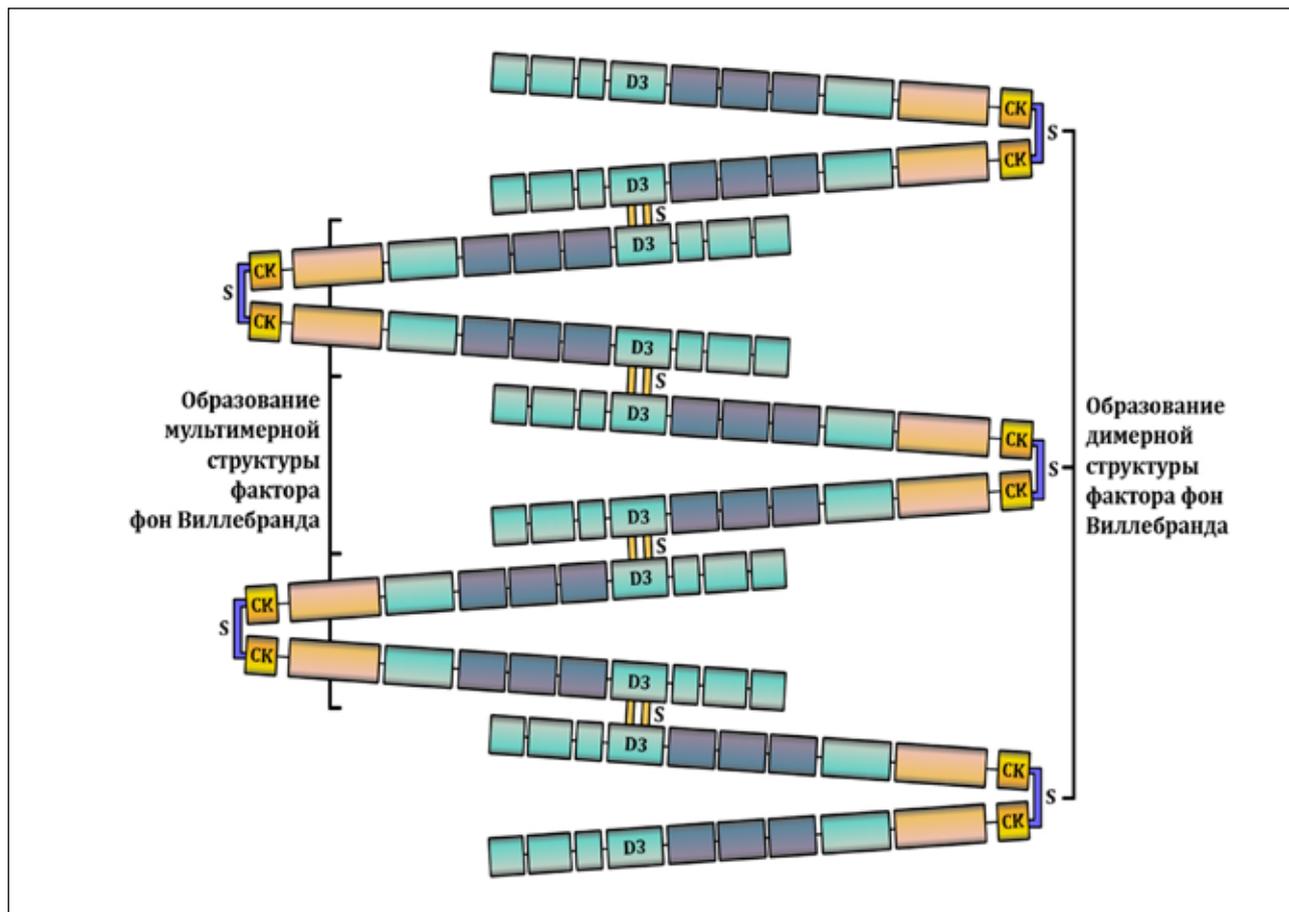
ФФВ является крупным, сложным, мультимерным белком, состоящим из различного количества димеров, которые полимеризуются в высокомолекулярные мультимеры (ВММ). Чем больше димеров находится в молекуле ФФВ, тем более гемостатически он активен. Менее крупные мультимеры являются в основном переносчиками фактора VIII, в то время как ВММ участвуют в адгезии. Образующие димеры мономеры содержат домены - участки белка, выполняющих какую-либо его функцию (рис. 1, 2). Каждый из доменов имеет участки (или сайты связывания), которые

специфично связываются с другой молекулой. В том числе, в доменах А1 в основном содержатся сайты связывания с гликопротеиновым комплексом Ib/IX/V (ГП Ib) тромбоцитов - единственным рецептором на неактивированном тромбоците со значительным сродством к ФФВ, а также сайты связывания с коллагенами типов I, IV, VI и гепарином. Домены А2 имеют сайты связывания с металлопротеазой ADAMTS-13. Основные сайты связывания с коллагеном типов I и III находятся в доменах А3. Домены С4 имеют сайты, которые связываются с рецепторами гликопротеин IIb/IIIa активированных тромбоцитов. Домены С обеспечивают гибкость молекулы ФФВ. Домены D'D3 имеют сайты связывания с фактором VIII. С-концевой цистеиновый узел участвует в образовании димеров. Все D домены участвуют в образовании дисульфидных связей между димерами [1].

ФФВ в основном продуцируется в эндотелиальных клетках и хранится, наряду с Р-селектином, в виде плотно упакованных мультимеров в эндотелиальных органеллах - тельцах Вейбеля-Паладе. Некоторое количество ФФВ продуцируется в мегакариocyтах. В процессе отшнуровки зрелых тромбоцитов от мегакариocyтов ФФВ остается внутри тромбоцитов, где хранится в альфа-гранулах [2]. ФФВ постоянно выделяется в кровоток из телец Вейбеля-Паладе неактивированных эндотелиаль-

**Рисунок 1.** Схематическое изображение мономерной структуры фактора фон Виллебранда и сайты связывания в различных доменах



**Рисунок 2.** Схематическое изображение мультимерной структуры фактора фон Виллебранда

ных клеток (базальная секреция). При активации эндотелия происходит регулируемая секреция ФФВ. До 20% ФФВ выделяется альфа-гранулами активированных тромбоцитов [3]. Роль тромбоцитарного ФФВ в гемостазе до конца не установлена, а исследования, касающиеся данного вопроса, немногочисленны.

В кровотоке ФФВ находится в одной из двух конформаций – глобулярной (неактивной) и развернутой (активной). Конформация ФФВ зависит от скорости сдвига кровотока в сосудах. Кровь является неоднородной жидкостью, для которой характерно возникновение сил внутреннего трения при ее течении. Наличие подобных сил приводит к тому, что различные слои крови движутся с различными скоростями. Скорость потока в центре сосуда выше, чем у его стенок. Величина различий в скоростях движения соседних слоев жидкости количественно характеризуется скоростью сдвига, которая измеряется в обратных секундах (с<sup>-1</sup>). При низкой скорости сдвига, такой как в венах или крупных артериях, ФФВ остается в глобулярной форме, скрывающий свои домены и, как следствие этому, не взаимодействует с циркулирующим тромбоцитами. При высокой скорости сдвига, такой как в неповрежденных мелких артериях и артериолах, а также в местах стенозирования артерий, ФФВ разворачивается и открывает свои домены для

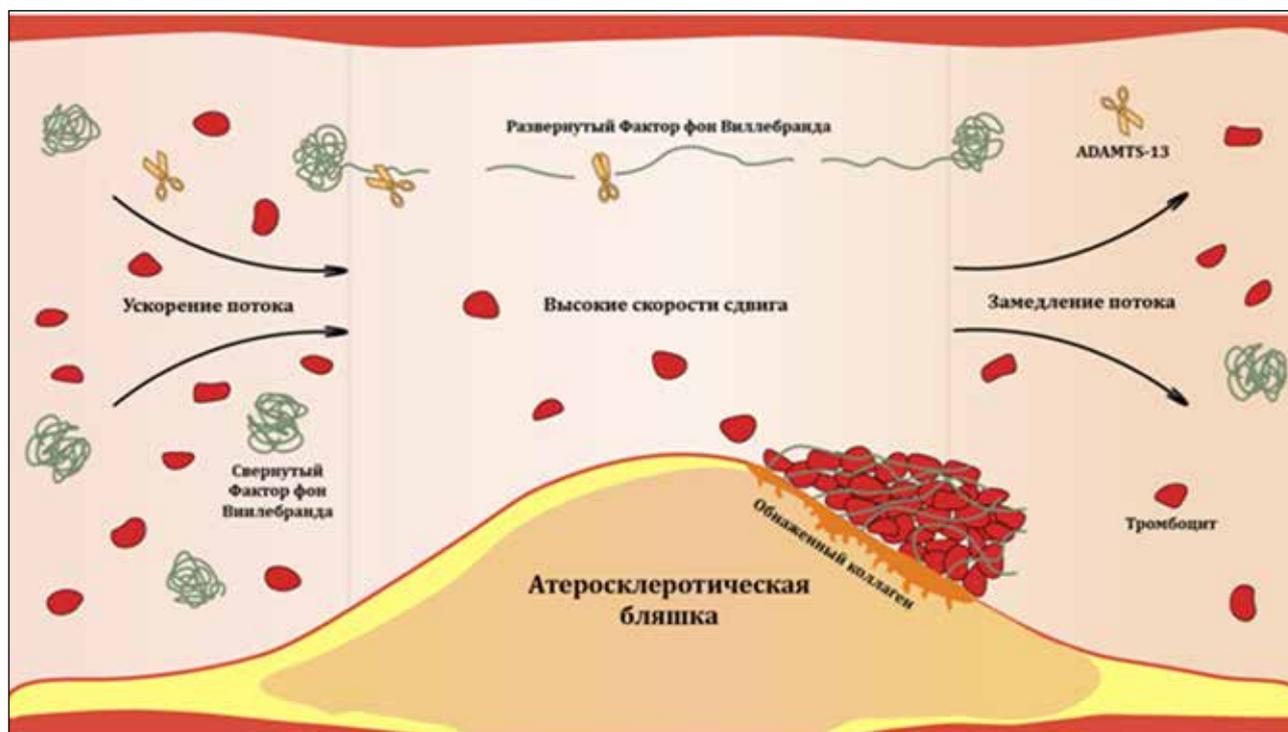
связывания, в частности, с ГП Ib тромбоцитов [4] (рис. 3).

Образующиеся при высокой скорости сдвига нити ФФВ могут формировать сложные сетчатые структуры, которые осуществляют захват и увеличивают количество тромбоцитов, участвующих в адгезии. Способность развернутого ФФВ к образованию сложных структур при высокой скорости сдвига изучалась *in vitro* в работе Zheng Y. и соавт. [5]. О формировании при высокой скорости сдвига сети, подобной паутине, из образующихся при разворачивании ФФВ нитей сообщают Schneider S.W. и соавт. [6].

Разворачиваясь, ФФВ открывает сайты связывания с ADAMTS-13 в домене A2. Взаимодействие с ADAMTS-13 приводит к протеолитическому расщеплению BMM ФФВ, снижая его гемостатическую активность. Синтезируется ADAMTS-13 исключительно в звездчатых клетках печени. Плазменный уровень ADAMTS-13 имеет отрицательную корреляцию с уровнем ФФВ [7].

Наряду с участием в адгезии тромбоцитов, ФФВ является переносчиком в кровотоке VIII фактора, участвующего во внутреннем пути свертывания крови, взаимодействуя с фактором IXa в качестве кофактора с образованием внутренней теназы (ферментный комплекс, который превращает неактивный фактор свертывания X в активный Xa).

**Рисунок 3.** Зависимая от скорости сдвига активация фактора фон Виллебранда в месте атеросклеротического сужения сосуда



В отсутствие связи с ФФВ VIII фактор нестабилен и быстро разрушается. ФФВ, находясь в глобулярной форме, продлевает период полураспада VIII фактора, защищая его от протеолиза и, в конечном итоге, доставляет его к участкам сосудистых повреждений [8].

### Заболевания, ассоциированные с фактором фон Виллебранда и ADAMTS-13

Дефицит или дисфункция ФФВ предрасполагают к кровотечениям. Врожденное состояние, обусловленное количественным дефицитом ФФВ и/или качественными изменениями его структуры, называют болезнью ФВ. Болезнь ФВ – одно из самых распространенных заболеваний гемостаза с частотой встречаемости 1:10000 населения [8]. Клиническая картина болезни ФВ подобна той, которая отмечается при гемофилии, и включает носовые и десневые кровотечения, гематомы в подкожно-жировой и мышечной ткани, длительные кровотечения при травме кожных покровов, метроррагии. Приобретенный синдром Виллебранда – редкое заболевание, связанное с приобретенным количественным и качественным дефицитом ФФВ при сердечно-сосудистых (стеноз устья аорты), иммунологических (гипотиреоз) и других заболеваниях [9].

Повышенный уровень ВММ ФФВ, который возникает из-за дефицита ADAMTS-13, приводит к возникновению тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП), для которой характерно

тромбообразование в микроциркуляторном русле [10]. Это может сопровождаться острым повреждением почек, неврологическими и психическими нарушениями, лихорадкой, гемолитической анемией, тромбоцитопенией в сочетании с пурпурой.

### Диагностические тесты для выявления количественных изменений и дисфункции фактора фон Виллебранда

В диагностике болезни ФВ и ее типов используется комплекс различных лабораторных методов исследований [11]. В научных исследованиях измерение уровня ФФВ в плазме крови (определение антигена ФФВ) в основном проводится с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), в основе которого лежит высокоспецифическая реакция антиген-антитело. ИФА показывает содержание в плазме крови всех мультимеров ФФВ, от ВММ до мультимеров, состоящих из нескольких димеров. Нормальный уровень ФФВ равен 50-150 МЕ/дл. Уровень ФФВ может меняться у одного и того же человека в разные периоды времени в широком диапазоне (от 20 МЕ/дл до 120 МЕ/дл) [12]. Расщепление ВММ ФФВ на более мелкие составляющие существенно влияет на его гемостатическую функцию. При этом общее содержание ФФВ в крови не будет изменяться. Таким образом, измерение уровня ФФВ в плазме крови с помощью ИФА показывает общее количество этого белка, но не его функциональное состояние.

Уровень ФФВ в крови зависит от группы крови, что может затруднить дифференциальную диагностику между здоровыми людьми с низким уровнем ФФВ и пациентами с легким течением болезни ФВ [12]. Пациенты с группой крови О имеют более низкую концентрацию ФФВ, чем пациенты с другой группой крови. В исследовании Franchini M. и соавт., в которое вошли 1117 доноров крови, было показано, что средний уровень ФФВ в плазме доноров с группой крови О равнялся 74,8 МЕ/дл. Уровень ФФВ был выше у доноров с группой крови А (105,9 МЕ/дл) и группой крови В (116,9 МЕ/дл). Самый высокий уровень ФФВ обнаруживали у доноров с группой крови АВ (123,3 МЕ/дл) [13]. У пациентов с разной группой крови период полувыведения ФФВ может отличаться [3].

«Золотым» стандартом оценки активности ФФВ является анализ активности кофактора ристоцетина. При выполнении анализа используют антибиотик – ристоцетин, который выступает в качестве агента способного развернуть молекулу ФФВ, тем самым индуцируя связывание рецепторов ГП Ib тромбоцитов с доменом А1 ФФВ. Плазму пациента, содержащую ФФВ, добавляют к нормальным тромбоцитам в присутствии ристоцетина. Это приводит к ФФВ-зависимой спонтанной агглютинации тромбоцитов. Агглютинацию тромбоцитов измеряют с помощью агрегометра. Анализ проводится, когда мультимеры ФФВ активируются не физиологичным химическим агентом. Анализ может быть использован для диагностики болезни ФВ, особенно в случае тяжелой недостаточности ФФВ (например, при болезни ФВ 3 типа, при котором ФФВ практически или полностью отсутствует в крови). В исследованиях выявлены различия нормальных значений ристоцетин кофакторной активности между пациентами с первой и второй группами крови (50-130%), а также пациентами с третьей и четвертой группами крови (65–165%) [14].

Анализ структуры мультимерных форм ФФВ с помощью электрофореза ФФВ на агарозных гелях остается основным способом оценки дефицита ВММ ФФВ. Мультимерный анализ ФФВ крайне важен для выделения подтипов болезни ФВ 2 типа, а также имеет диагностическую ценность при дефиците ВММ ФФВ у пациентов с приобретенным синдромом Виллебранда, обусловленный клапанной патологией сердца. Для обнаружения ВММ ФФВ так же может быть использована оценка коллаген-связывающей способности ФФВ [12].

Для оценки первичного гемостаза было разработано специальное устройство, получившее название «анализатор функции тромбоцитов-100» (PFA-100), которое ранее часто использовали для скрининга пациентов с болезнью ФВ. Образцы цельной крови в PFA-100 прокачиваются через небольшое отверстие в мембране покрытой коллагеном и активатором тромбоцитов, таким как аденозиндифосфат (АДФ) или эпинефрин, или АДФ и простагландин Е1. Скорость сдвига,

создаваемая при прокачивании крови может достигать 6000 с<sup>-1</sup>, что достаточно для активации ФФВ. При проведении анализа определяют время от момента начала прокачивания крови до момента окклюзии отверстия (время закрытия). Адгезия тромбоцитов, а потом и последующая агрегация, опосредована главным образом взаимодействием ФФВ с рецепторами ГП Ib и IIb/IIIa тромбоцитов. На время закрытия могут влиять нестероидные противовоспалительные препараты, группа крови, время забора крови [15]. В настоящее время PFA-100 продолжают часто использовать в научных работах.

## Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистые заболевания

### Стеноз устья аорты

Возникновение криптогенных желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стенозом устья аорты (УА) впервые было описано Heyde E.C. в 1958 г. [16]. В 1992 г. Warkentin T.E. и соавт. предположили, что желудочно-кишечные кровотечения обусловлены ангиодисплазией (аномалией кровеносных сосудов в желудочно-кишечном тракте) и низким уровнем ВММ ФФВ из-за наличия стеноза УА или гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [17]. В 2002 г. Warkentin T.E. и соавт. сообщили о двух случаях стеноза УА тяжелой степени с сопутствующим желудочно-кишечным кровотечением, которое прекратилось после замены аортального клапана. До операции количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, плазменный уровень фактора VIII и ФФВ, а также активность кофактора ристоцетина были нормальными. Одновременно с этим наблюдалось значительное снижение ВММ ФФВ. После замены аортального клапана уровень ВММ ФФВ восстанавливался и оставался нормальным в течение десятилетнего периода наблюдения [18].

При стенозе УА тяжелой степени в устье аорты происходит резкое увеличение скорости сдвига. ВММ ФФВ активируются, проходя через стенозированный участок, и подвергаются протеолизу под действием ADAMTS-13. При стенозе УА тяжелой степени уровень ВММ ФФВ может снижаться на 50% от нормального значения [19]. Количественный дефицит ВММ ФФВ приводит к возникновению приобретенного синдрома фон Виллебранда 2А типа, а его клиническое проявление у пациентов с клапанной болезнью сердца называется синдромом Хейде. Этот синдром характеризуется желудочно-кишечными кровотечениями из подслизистых артериальных мальформаций. Тяжесть кровотечений усугубляется вместе с прогрессированием стеноза УА [20]. Пациенты со стенозом УА тяжелой степени так же сообщают о подкожных кровотечениях и кровотечениях в слизистых оболочках. При стенозе УА через суженный участок проходит весь объем циркулирующей крови, что

является решающим фактором в развитии синдрома Хейде. У пациентов с тяжелым коронарным или периферическим атеросклерозом дефицит ФФВ не возникает, потому что через суженные участки проходит малая доля от общего объема крови. Замена клапана приводит к быстрому прекращению кровотечений. Нормализация скорости сдвига в устье аорты приводит к увеличению уровня ВММ ФФВ в течение нескольких часов [21].

Возникновение дефицита ВММ ФФВ при тяжелом стенозе УА и восстановление их нормального уровня после протезирования аортального клапана было продемонстрировано в ряде исследований. В исследовании Panzer S. и соавт. вошли 47 пациентов с тяжелым стенозом УА, которым была проведена замена аортального клапана. У всех пациентов исходно отмечалось снижение уровня ВММ ФФВ. После замены клапана у большинства пациентов наблюдалось восстановление нормальных значений ВММ ФФВ. Время закрытия при оценке функциональной активности тромбоцитов на анализаторе PFA-100 было увеличено перед операцией и нормализовалось после оперативного лечения. Авторы показали, что снижение количества ВММ ФФВ влияет на адгезию тромбоцитов и, в большей степени, на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов [22]. В исследовании Vincentelli A. и соавт., в которое вошли 50 пациентов с тяжелым стенозом УА, о подкожных кровоизлияниях и кровоизлияниях в слизистые оболочки сообщили 21% участников. Уровень в крови ФФВ был нормальным у всех пациентов. Время закрытия при оценке функциональной активности тромбоцитов на анализаторе PFA-100 было увеличено, а количество ВММ и коллаген-связывающая активность ФФВ были снижены. Через день после хирургического лечения порока сердца время закрытия и уровень ВММ ФФВ нормализовались [23]. В двух других исследованиях у пациентов с тяжелым стенозом УА, перенесших протезирование аортального клапана, наблюдалась такая же картина. Перед операцией время закрытия при оценке функциональной активности тромбоцитов на анализаторе PFA-100 было увеличено, а уровень ВММ ФФВ был снижен. Оба параметра нормализовались после успешной замены клапана [19, 23]. Проспективное исследование продолжительностью 18 месяцев, в которое вошли пациенты после протезирования аортального клапана, а также несколько других исследований с периодом наблюдения от 2 недель до 6 месяцев показали, что после протезирования аортального клапана уровень ВММ ФФВ в плазме крови больше не снижался [19]. Уровень ВММ ФФВ может не восстановиться, если после замены аортального клапана возникает выраженная аортальная регургитация [23]. Исследования по изучению приобретенного синдрома ФВ у пациентов со стенозом УА показали, что, несмотря на наличие кровотечений, уровень ФФВ и активность кофактора ристоцетина в плазме крови оставались нор-

мальными [19]. В ряде исследований сообщается о развитии приобретенного синдрома ФВ не только при стенозе УА, но и у пациентов с аортальной и митральной регургитацией [21, 24–26].

#### **Гипертрофическая кардиомиопатия**

При ГКМП обструкция выходного тракта левого желудочка предрасполагает к протеолизу ВММ ФФВ аналогично тому, как это происходит при стенозе УА. Blackshear J.L. и соавт. провели исследование, в которое вошли 5 пациентов с симптоматической обструктивной ГКМП. Спонтанные желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из слизистых оболочек или чрезмерное послеоперационное кровотечение наблюдалось у всех пациентов. Уровень ФФВ и активность кофактора ристоцетина в плазме были в пределах нормы, тогда как электрофорез ФФВ показал снижение ВММ и избыток низкомолекулярных мультимеров ФФВ. После септальной миэктомии кровотечения прекратились, а уровень ВММ восстановился до нормальных значений у всех пациентов [27]. В другом исследовании, в которое вошли 28 пациентов с обструктивной ГКМП, уровень ФФВ в плазме был нормальным у всех больных. Время закрытия при оценке функциональной активности тромбоцитов на анализаторе PFA-100 было увеличено у всех, кроме одного пациента. У всех больных наблюдалось снижение уровня ВММ ФФВ. Авторы исследования выявили сильную положительную корреляцию между процентом ВММ среди всех мультимеров ФФВ и пиковым градиентом давления в выносящем тракте левого желудочка. Пиковый градиент давления в покое в выносящем тракте левого желудочка, достаточный для снижения процента ВММ среди всех мультимеров ФФВ, равнялся 15 мм рт. ст. [28].

#### **Вспомогательное устройство левого желудочка**

Одними из наиболее частых осложнений, отмечаемых при применении левожелудочковых вспомогательных устройств, являются желудочно-кишечные кровотечения. Среди причин, приводящих к ним, отмечают возникновение приобретенного синдрома ФВ, обусловленного протеолизом ВММ ФВ при прохождении потока крови через насос, если оно в силу каких-либо обстоятельств, связанных с устройством или работой насоса, сопровождается выраженным увеличением скорости сдвига. Устранение дефицита ВММ ФМ происходит в течение нескольких часов после эксплантации вспомогательного устройства [29].

#### **Ишемическая болезнь сердца**

Возникновению ишемической болезни сердца (ИБС) и развитию ее осложнений способствует повышенная склонность к тромбообразованию. С учетом участия ФФВ в гемостазе, можно предположить, что нарушение функции этого фактора

будет влиять на возникновение и течение ИБС. В возникновении и прогрессировании атеросклероза, а также в развитии его осложнений ключевую роль играет воспаление. Влияние ФФВ на возникновение и течение ИБС может быть связано с участием этого фактора в локальном воспалительном ответе в участках коронарных артерий пораженных атеросклерозом.

Более редкое возникновение ИБС отмечено у пациентов с болезнью ФВ в сравнении с пациентами без этого заболевания. В одном из исследований, в которое вошли 82 809 пациентов с болезнью ФВ и 224 392 634 пациентов без нее, оценена вероятность возникновения ИБС у пациентов без болезни ФВ. В исследовании было показано, что ИБС у пациентов с болезнью ФВ встречается реже. Согласно многофакторному, логистическому, регрессионному анализу с поправкой на основные факторы риска ИБС, пациенты с болезнью ФВ имеют меньшую вероятность возникновения ИБС (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,63–0,67) [30].

В ряде исследований было обнаружено различие в уровне ФФВ в крови здоровых людей и пациентов с ИБС, а также у пациентов с различными формами ИБС. В том числе, в исследовании Хи А.Г. и соавт. у пациентов с ИБС уровень ФФВ был равен  $141,78 \pm 20,53$  МЕ/дл, среди здоровых добровольцев –  $111,95 \pm 17,15$  МЕ/дл [31]. В исследовании, включившем 143 пациента со стабильной ИБС и 91 пациента из группы контроля, уровень ФФВ был выше у пациентов с ИБС, чем у пациентов из контрольной группы ( $111 \pm 27$  МЕ/дл и  $89 \pm 18$  МЕ/дл) [32]. По данным Kaikita K. и соавт. уровень ФФВ у пациентов, госпитализированных в течение 72 часов от момента возникновения инфаркта миокарда (ИМ) ( $2151 \pm 97$  мЕд/мл), был выше, чем у пациентов со стабильной ИБС ( $1445 \pm 93$  мЕд/мл) или у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке, не имевших гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий ( $1425 \pm 76$  мЕд/мл). С другой стороны, уровень ADAMTS-13 был значительно ниже у пациентов с ИМ ( $799 \pm 29$  мЕд/мл), чем у пациентов со стабильной стенокардией ( $996 \pm 31$  мЕд/мл) или у пациентов без гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий ( $967 \pm 31$  мЕд/мл) [33]. В исследовании, в которое вошли 1026 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и 652 пациента контрольной группы, уровень ФФВ в крови был почти в 1,5 раза выше у пациентов с ИМпST, чем в группе контроля ( $378,2$  и  $264,4$  нг/мл, соответственно), а активность ADAMTS-13 была ниже у пациентов с ИМпST, чем у здоровых людей (90% и 97%, соответственно) [34]. При исследовании уровней ФФВ у пациентов с ИМ и здоровых добровольцев в исследовании Yan B. и соавт., значения ФФВ у пациентов с ИМ были почти в 3 раза выше, чем у здоровых добровольцев ( $219,87 \pm 1,32\%$  и  $78,9 \pm 0,38\%$ ) [35]. В исследование Raugan F. и соавт. было включено

39 пациентов с нестабильной стенокардией, 30 – со стабильной ИБС и 39 пациентов контрольной группы. По сравнению с пациентами со стабильной ИБС и контрольной группой, пациенты с нестабильной стенокардией имели более высокие уровни ФФВ [36]. Исследование SMILE, в которое было включено 560 мужчин в возрасте 18–70 лет со стабильной ИБС, перенесших ИМ по крайней мере за 6 месяцев до исследования, и 646 здоровых мужчин, не выявило связи между уровнем в крови ADAMTS-13 и ФФВ. В исследовании не было обнаружено различий в уровне ADAMTS-13 у мужчин со стабильной ИБС и у пациентов контрольной группы (101% и 100%, соответственно), а также в уровне ФФВ в обеих группах (138% и 135%, соответственно) [37].

Время восстановления уровня ФФВ после ИМпST было изучено в исследовании на крысах. В него было включено 57 самцов крыс, у которых была легирована передняя нисходящая артерия на расстоянии 2 мм от устья. Крысы были разделены на 4 группы. В первой группе брали кровь из коронарного синуса и нижней полой вены исходно и через 1 час после возникновения ИМ, во второй – через 24 часа после возникновения ИМ, в третьей – через 7 дней после возникновения ИМ. Четвертая группа была группой контроля. Уровень ФФВ в крови, взятой из коронарного синуса, увеличивался через 1 час после ИМ в 1,31 раза, через 24 часа – в 0,88 раза. Через 7 дней после ИМ уровень ФФВ снижался до нормальных значений. В крови из нижней полой вены уровень ФФВ через 1 час после ИМ был в 0,37 раза выше, через 24 часа – в 0,18 раза выше исходного уровня. Уровень ФФВ снижался до нормальных значений на седьмой день после возникновения ИМ [38].

В ряде исследований был изучен риск возникновения ИБС в зависимости от уровня ФФВ у пациентов исходно не имевших этого заболевания. В проспективном исследовании 1411 мужчин, не имевших ИБС, были разделены по тертилям в зависимости от уровня ФФВ. По истечении наблюдения, максимальный срок которого был равен 16 годам, у пациентов верхнего тертиля риск возникновения ИБС после поправки на общепринятые факторы риска ИБС был в 1,53 раза выше, чем у пациентов нижнего тертиля [39]. В проспективном исследовании, в которое вошли около 10000 здоровых мужчин, у 296 из них в течение пятилетнего наблюдения возникла ИБС (у 158 мужчин – ИМ и у 142 мужчин – стабильная и нестабильная стенокардия). Исходный уровень ФФВ в крови был выше у мужчин, у которых развился ИМ ( $129,2 \pm 53,1$  МЕ/дл), по сравнению со здоровыми пациентами ( $115,9 \pm 41,8$  МЕ/дл). Риск развития ИМ был в 3,34 выше у пациентов с уровнем ФФВ в 4-м квартиле по сравнению с пациентами с уровнем ФФВ в 1-м квартиле [40]. В проспективное исследование Reykjavik вошли 1925 пациентов, не имевших ИБС, но у которых

за время наблюдения (в среднем 19,4 года) возник инфаркт миокарда или смерть от ИБС, а также 3616 человек контрольной группы. Исходный уровень ФФВ был выше у пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в сравнении с контрольной группой. Согласно многофакторному, логистическому, регрессионному анализу с поправкой на основные факторы риска ИБС, увеличение исходного уровня ФФВ на одно стандартное отклонение увеличивало риск возникновения инфаркта миокарда или смерти от ИБС на 8% (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,02–1,15) [41]. Тем не менее, согласно крупному исследованию ARIC, в которое вошли 14477 участников в возрасте 45–64 лет, повышенный уровень ФФВ может рассматриваться в качестве фактора риска ИБС, однако, учет повышенного уровня ФФВ в дополнении к традиционным факторам риска мало влияет на предсказание возникновения заболевания [42]. Об отсутствии целесообразности учета уровня ФФВ для предсказания риска возникновения ИБС свидетельствуют результаты еще нескольких исследований [43–45].

В отличие от пациентов без ИБС, во многих исследованиях была обнаружена прямая связь между уровнем ФФВ и возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с этим заболеванием. В том числе, в проспективное исследование ESCAT вошли 3043 пациента со стенокардией. Продолжительность исследования равнялась 2 годам. Согласно полученным результатам, пациенты, у которых возник ИМ или внезапная сердечная смерть, исходно имели более высокое содержание в крови ФФВ. В зависимости от уровня ФФВ пациенты были разделены по квантилям. У пациентов верхнего квантиля риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был в 1,85 раза выше, чем у пациентов нижнего квантиля [46].

В исследованиях так же было показано наличие прямой связи между уровнем в крови ФФВ и возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ, а также между выраженностью повышения ФФВ и возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМпST. Исследование ENTIRE-TIMI 23, включавшее 314 пациентов с ИМпST, у которых уровень ФФВ измеряли до и через 48–72 часа после фибринолиза, показало, что уровень ФФВ в верхнем квантиле, был связан с более высокой частотой возникновения в последующие 30 дней смертельного исхода и повторного ИМ по сравнению с уровнем ФФВ в нижнем квантиле (11,2% и 4,1%, соответственно) [47]. У 123 пациентов с перенесенным ИМ в возрасте до 70 лет уровень ФФВ был измерен через 3 месяца после ИМ. Наблюдение за больными в течение 4,9 лет показало, что более высокий уровень ФФВ был независимо связан с рецидивом ИМ и возникновением смерти [48]. В проспективном исследовании с 8-летним периодом наблюдения оценивали веро-

ятность развития осложнений (смертности от всех причин, ИМ и ишемического инсульта) у пациентов с ОКС (347 пациентов) и стабильной ИБС (354 пациента) перенесших чрескожное коронарное вмешательство. У пациентов с ОКС после поправки на основные факторы риска ИБС повышенный уровень ФФВ приводил к увеличению относительного риска осложнений (ОР 1,402; 95% ДИ 1,003–1,959) [49]. Схожие результаты были продемонстрированы в другом исследовании [50].

Повышение уровня ФФВ могут обуславливать факторы, способствующие возникновению ИБС и развитию ее осложнений. Уровень ФФВ увеличивается с возрастом [51, 52]. В ряде исследований более высокий уровень ФФВ в крови был связан курением [51, 53]. Пациенты с сахарным диабетом (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями имели более высокий уровень ФФВ в сравнении с пациентами только с СД и только с сердечно-сосудистыми заболеваниями в исследовании Blann A.D. [54]. По данным Stehouwer C.D. и соавт., увеличение уровня ФФВ у пациентов с СД 2 типа происходит в ответ на возникновение микроальбуминурии [55]. В ряде исследований была изучена связь между наличием артериальной гипертонии и уровнем ФФВ. В исследовании Lip G.Y. и соавт. уровень ФФВ был выше среди пациентов с артериальной гипертонией, чем у здоровых людей контрольной группы (113 и 98 МЕ/дл, соответственно) [56]. В исследовании Lee K.W. и соавт., в которое вошли 73 пациента со стабильной ИБС и артериальной гипертонией, а также 35 здоровых добровольцев, всем пациентам было проведено суточное мониторирование артериального давления (АД). Пациенты были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с высоким пульсовым давлением, во 2-ю группу – с низким пульсовым давлением, в 3-ю группу – с нормальной степенью снижения АД в ночное время, в 4-ю группу – с недостаточной степенью снижения АД в ночное время. Пациенты всех 4-х групп имели более высокий уровень ФФВ в крови по сравнению с пациентами контрольной группы ( $197 \pm 58$  и  $120 \pm 18$  МЕ/дл, соответственно). Наивысший уровень ФФВ был обнаружен у пациентов с высоким пульсовым давлением ( $219 \pm 58$  МЕ/дл) и недостаточной степенью снижения АД в ночное время ( $222 \pm 55$  МЕ/дл) [59]. То, что уровень ФФВ является слабым независимым предиктором возникновения ИБС у лиц, не имеющих этого заболевания, отчасти объясняют связью между повышенным уровнем ФФВ в крови и наличием у пациента определенных факторов риска ИБС [57].

Уровень ФФВ повышается в ответ на стресс. Вазопрессин, который повышается в ответ на стрессовые стимулы, индуцирует высвобождение ФФВ из эндотелиальных телец Вейбеля–Паладе и существенно увеличивает уровень ФФВ. Аналог вазопрессина – десмопрессин используется при лечении болезни ФВ для поддержания уровня

ФФВ в плазме [58]. Ятрогенное повышение уровня ФФВ в крови может происходить из-за приема диуретиков, дигоксина, нефракционированного гепарина и пероральных антикоагулянтов [31]. В отличие от гепарина, введение эноксапарина снижает уровень ФФВ в плазме [47, 59].

Повышение уровня ФФВ может не только влиять на возникновение и течение ИБС, но и быть обусловлено ее наличием. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в патогенезе атеросклероза, увеличивая риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Принимая во внимание тот факт, что ФФВ преимущественно секретируется эндотелием, его повышенный уровень в крови пациентов с ИБС может быть связан с эндотелиальной дисфункцией и повреждением эндотелия, характерных для этого заболевания. Повышение уровня ФФВ может вызывать хроническое локальное воспаление в пораженных атеросклерозом стенках артерий. Повышение уровня ФФВ в ответ на воспаление было обнаружено у пациентов с системными воспалительными заболеваниями. В исследовании, в которое вошли 113 пациентов с ревматоидным артритом, склеродермией и системным васкулитом, уровень ФФВ в плазме больных с этими заболеваниями был выше, чем у здоровых людей контрольной группы [60]. У пациентов с системной красной волчанкой (в первую очередь у пациентов с серозитом), уровень ФФВ и активность кофактора ристоцетина были выше по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Однако более высокий уровень ФФВ не был связан с клиническими проявлениями заболевания, включая тромботические осложнения [61]. При остром воспалении уровень ФФВ повышается и понижается одновременно с уровнем С-реактивного белка [62]. Различные медиаторы воспаления влияют на высвобождение ФФВ из эндотелиальных клеток. Интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 и фактор некроза опухоли значительно стимулирует высвобождение ФФВ из эндотелиальных телец Вейбеля–Паладе. ИЛ-6 препятствует расщеплению ФФВ ADAMTS-13 [63].

В большинстве исследований, в которых изучалось участие ФФВ в возникновении и течении ИБС, проводилось измерение его уровня в плазме крови с помощью ИФА, который не дает представления о том, каково соотношение функционально активных и неактивных форм ФФВ, и использовали анализ активности кофактора ристоцетина, при осуществлении которого мультимеры ФФВ активируются не физиологическим химическим агентом. Основным недостатком лабораторных методов является их неспособность воспроизвести физиологическую гемодинамику адгезии и агрегации тромбоцитов. В последние годы для избирательной оценки различных этапов гемостаза в условиях, максимально приближенных к естественным, в научных исследованиях

используют специально разработанные экспериментальные устройства, например, микрофлюидные устройства, способные имитировать различные особенности кровотока: различные скорости сдвига, характерные для артериального или венозного русла, турбулентность потока, создание моделей со сложной анатомией сосудов, например би- или трифуркации, имитация потока крови в области стенотической бляшки и другое. Преимуществом этих микроустройств является то, что они используют небольшой объем крови для получения ряда воспроизводимых результатов, а также могут изучать отдельные звенья гемостаза, например адгезию изолированно от агрегации тромбоцитов. В дальнейшем такие устройства могут быть использованы для диагностики различных заболеваний систем гемостаза, скрининга эффективности и дальнейшего подбора индивидуальных доз антитромбоцитарных препаратов. Однако такие микрофлюидные системы не стандартизированы и не распространены в клинической практике [5, 64–67].

### **Перспективы лечения, направленного на фактор фон Виллебранда и ADAMTS-13 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией**

С учетом участия ФФВ в возникновении атеротромбоза, перспективным представляется разработка препаратов, блокирующих его взаимодействие с сосудистой стенкой и/или тромбоцитами, с последующим использованием этих препаратов в профилактике ИБС. Большинство препаратов, препятствующих возникновению атеротромбоза и используемых в первичной и вторичной профилактике ИБС, не влияют на ФФВ и ADAMTS-13. С доменом A1 ФФВ связываются только гепарины, нарушая Ib-рецепторно-опосредованную адгезию тромбоцитов [68].

На рубеже 20-го и 21-го века проводились исследования по изучению антител к сайтам связывания с ГП Ib в домене A1 ФФВ, таких, как AJvW-2 и AJW200. Исследование с AJW200 проводилось на собаках с искусственно вызванными окклюзирующим тромбозом левой коронарной артерии. Сравнивали эффективность ингибирования тромбоза AJW200 и антагонистом ГП IIb/IIIa абциксимабом. AJW200 ингибировал образование тромбов в коронарных артериях без увеличения времени кровотечения, демонстрируя лучший профиль безопасности чем абциксимаб [69]. Схожие результаты были получены с AJvW-2 в другом исследовании на собаках [70]. В исследовании Eto K. и соавт. AJvW-2 применяли у больных с нестабильной стенокардией и ИМ, а также у лиц контрольной группы. Была оценена связь между взаимодействием ФФВ с ГП Ib и агрегацией тромбоцитов, индуцированной высокими скоростями сдвига. У пациентов с ИМ и нестабильной

стенокардией агрегация тромбоцитов была выше в 2 и 1,3 раза, соответственно, чем в контрольной группе. Агрегация тромбоцитов полностью ингибировалась во всех группах при добавлении A<sub>1</sub>vW-2 [71].

В последующем появились исследования, касающиеся аптамеров (небольших одноцепочечных молекул РНК или ДНК, способных с высокой аффинностью и специфичностью связываться с молекулой-мишенью), блокирующих взаимодействие сайтов связывания с рецепторами тромбоцитов в доменах А1 ФФВ. Введение аптамера первого поколения ARC1779 здоровым добровольцам приводило к дозозависимому ингибированию активности ФФВ [72]. Антитромботический эффект ARC1779 изучался на 36 пациентах, перенесших каротидную эндалтерэктомии. Было показано, что ARC1779 подавляет активность ФФВ и снижает частоту тромбоэмболий, но, в то же время, вызывает кровотечения [73]. Дальнейшие исследования ARC1779 были остановлены из-за недостатка финансирования. TAGX-0004 - аптамер второго поколения, который, блокируя сайты связывания в домене А1, в 10 раз сильнее, чем ARC1779 ингибирует функцию ФФВ. TAGX-0004 так же в 20 раз сильнее, чем ARC1779 ингибирует в проточной камере образование тромбов [74, 75]. При введении аптамера третьего поколения BT200 здоровым добровольцам, он дозозависимо снижал активность ФФВ, а время закрытия при проведении исследования на анализаторе PFA-100 с коллагеновым картриджом и АДФ увеличивал более чем на 300 секунд [76]. В исследование по изучению аптамера BT200 у 320 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) так же дозозависимо снижал активность ФФВ [77]. Исследование по изучению аптамера DTRI-031 с использованием микрофлюидной системы продемонстрировало дозозависимое снижение адгезии тромбоцитов (вплоть до полного ингибирования адгезии) при высоких скоростях сдвига. DTRI-031 продемонстрировал способность предотвращать артериальный тромбоз и, даже, реканализировать окклюзированный участок сосуда при повреждении сонной артерии у мышей и собак [78].

Анфибатид является обратимым антагонистом рецепторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов и, тем самым, ингибирует взаимодействие ФФВ с рецепторами. Изучение анфибатид проводилось на мышах с ишемическим инсультом в исследовании Li T.T. и соавт. Мышам перевязывали среднюю мозговую артерию, затем вводили анфибатид и через 90 мин. производили реперфузию. Объем инфаркта головного мозга, количество ФФВ и фибриногена в ишемизированном участке у мышей получавших анфибатид был меньше, чем у мышей контрольной группы и сопоставим с мышами получавшими блокатор рецепторов ГП IIb/IIIa. Анфибатид реже вызвал внутримозговые кровоизлияния и имел

более короткое время кровотечения, чем блокатор рецепторов ГП IIb/IIIa [79]. Схожие результаты были продемонстрированы в исследовании Chu W. и соавт. [80]. В одноцентровом, рандомизированном, открытом исследовании анфибатид вводили 94 здоровым добровольцам. Препарат дозозависимо ингибировал агрегацию тромбоцитов, вызванную ристоцетином, без значительного изменения времени кровотечения [81]. Определение безопасности и эффективности анфибатид изучалось у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. 90 пациентов были разделены на 3 группы в зависимости от полученной дозы (низкой, средней и высокой) анфибатид. 30 человек вошли в контрольную группу. Анфибатид вводили вместе со стандартной двойной антиагрегантной терапией. Более высокое ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином, наблюдалось во всех группах пациентов, получавших анфибатид, по сравнению с группой контроля, которым вводили плацебо (47% снижение агрегации тромбоцитов в группе высокой дозы, 16% – в группе со средней дозой, 21% – с низкой дозой, 0% – в группе контроля). Смертельный исход, ИМ и массивное кровотечение в течение тридцатидневного наблюдения были редки и сопоставимы между пациентами, получавшими анфибатид и плацебо [82].

ALX-0081 (каплацизумаб) – единственный препарат, направленный на взаимодействие ФФВ с тромбоцитами, который одобрен для клинического использования. Каплацизумаб представляет собой гуманизированную двухвалентную наночастицу, которая специфически связывается с сайтом связывания с рецепторами ГП IIb тромбоцитов в домене А1 ФФВ. После получения результатов исследования HERCULES, в котором применение каплацизумаба привело к снижению частоты смертельных исходов, связанных с ТТП, тромбоэмболий и рецидивов ТТП, препарат был одобрен к применению в Европейском Союзе и США для лечения взрослых пациентов с ТТП [83].

Исследования эффективности и безопасности каплацизумаба у пациентов с ИБС немногочисленны. Эффективность каплацизумаба была изучена в исследовании с участием 9 пациентов с ИБС, которым планировалась плановое чрескожное коронарное вмешательство, и 11 здоровых людей контрольной группы. Каплацизумаб полностью подавлял адгезию тромбоцитов к коллагену при высокой скорости сдвига, как у пациентов с ИБС, так и у здоровых добровольцев. Однако для полного ингибирования адгезии у пациентов с ИБС требовались большие дозы каплацизумаба. На эффективность каплацизумаба не влияли антитромботические препараты, в том числе, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель и гепарин [84]. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с участием 46 пациентов со стабильной ИБС, перенесших плановое чрескожное

коронарное вмешательство, введение каплацизумаба было безопасным и привело к полному ингибированию агрегации тромбоцитов [85]. В 2009 г. было начато рандомизированное, открытое исследование с участием 380 пациентов с ОКС высокого риска, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство. Целью исследования являлось сравнение антитромботической эффективности и риска возникновения кровотечений при введении каплацизумаба и блокатора рецепторов ЕП IIb/IIIa тромбоцитов – абциксимаба. Результаты исследования не показали преимуществ каплацизумаба в уменьшении риска возникновения кровотечений, а антитромботические эффекты были сопоставимы [86].

В исследовании на мышах было показано, что введение рекомбинантного человеческого ADAMTS-13 уменьшает эндотелиальную дисфункцию и улучшает ремоделирование сердца после перегрузки давлением левого желудочка [87]. Другое исследование на мышах показало, что введение рекомбинантного человеческого ADAMTS-13 привело к уменьшению размера инфаркта, вызванного перевязкой передней нисходящей артерии, инфильтрации нейтрофилами ишемизированного миокарда и к снижению высвобождения тропонина-I [88].

Ревасепт, препарат, который конкурентно связывается с коллагеном и предотвращает активацию тромбоцитов через рецепторы тромбоцитов к коллагену (гликопротеины Ib, VI, Ia/IIa). Авторы одного из исследований предположили, что ревасепт, конкурентно связываясь с коллагеном, способен ингибировать адгезию тромбоцитов, опосредованную ФФВ [89]. В исследовании ISAR-PLASTER изучалось влияние ревасепта на такие конечные точки, как смертельный исход, повреждение миокарда, определяемое как пятикратное повышение тропонина Т, и возникновение кровотечения у пациентов со стабильной ИБС, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство. В исследование вошли 334 пациента, средний возраст которых равнялся 67 годам. Пациенты перед чрескожным коронарным вмешательством одновременно со стандартной антитромботической терапией получали ревасепт в дозе 160 мг, либо ревасепт в дозе 80 мг, либо плацебо. Результаты исследования не выявили различий в частоте возникновения смертельных исходов, выраженности повреждения миокарда, а также в частоте возникновения кровотечений

среди пациентов всех трех групп [90]. Применение ревасепта непосредственно перед реперфузией у мышей с ишемическим инсультом, вызванного перевязкой общей сонной артерии, уменьшало его размер, выраженность отека и очага воспаления в ткани головного мозга, не увеличивая риск внутричерепного кровотечения. Однако различий в восстановлении неврологических функций через 24 часа от момента возникновения инсульта у мышей, получавших ревасепт, и у мышей контрольной группы выявлено не было [89]. В настоящий момент проводятся клинические исследования по применению ревасепта у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, с нестабильными или разорвавшимися атеросклеротическими бляшками в сонных артериях [91].

## Заключение

Наличие тяжелого стеноза устья аорты или ГКМП с обструкцией выносящего тракта левого желудочка может сопровождаться возникновением дефицита ВММ ФФВ и, как следствие этому, приводить к криптогенным желудочно-кишечным кровотечениям, подкожным кровоизлияниям и кровоизлияниям в слизистые оболочки. С учетом участия ФФВ в гемостазе и в локальном воспалительном ответе в участках коронарных артерий пораженных атеросклерозом, можно предположить, что нарушение функции этого фактора будет влиять на возникновение и течение ИБС. Тем не менее детальную оценку подобной связи ограничивают возможности общедоступных методов диагностики заболеваний, обусловленных количественными изменениями и дисфункцией ФФВ. С учетом участия ФФВ в возникновении атеротромбоза, перспективным представляется разработка препаратов, блокирующих его взаимодействие с сосудистой стенкой и/или тромбоцитами, с последующим использованием этих препаратов в профилактике ИБС.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Conflict of interests

There is no conflict of interest.

## Список литературы / References

1. Lancellotti, S., M. Sacco, M. Basso, and R. De Cristofaro, *Mechanochemistry of von Willebrand factor*. *Biomol Concepts*, 2019. 10(1): p. 194-208 DOI: 10.1515/bmc-2019-0022.
2. Chen, J. and D.W. Chung, *Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13*. *Blood*, 2018. 132(2): p. 141-147 DOI: 10.1182/blood-2018-02-769000.
3. Lenting, P.J., O.D. Christophe, and C.V. Denis, *von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends*. *Blood*, 2015. 125(13): p. 2019-28 DOI: 10.1182/blood-2014-06-528406.
4. Rana, A., E. Westein, B. Niego, and C.E. Hagemeyer, *Shear-Dependent Platelet Aggregation: Mechanisms and Therapeutic Opportunities*. *Front Cardiovasc Med*, 2019. 6: p. 141 DOI: 10.3389/fcvm.2019.00141.
5. Zheng, Y., J. Chen, and J.A. Lypez, *Flow-driven assembly of VWF fibres and webs in in vitro microvessels*. *Nat Commun*, 2015. 6: p. 7858 DOI: 10.1038/ncomms8858.
6. Schneider, S.W., S. Nuschele, A. Wixforth, C. Gorzelanny, A. Alexander-Katz, R.R. Netz, and M.F. Schneider, *Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(19): p. 7899-903 DOI: 10.1073/pnas.0608422104.
7. Mannucci, P.M., C. Capoferri, and M.T. Canciani, *Plasma levels of von Willebrand factor regulate ADAMTS-13, its major cleaving protease*. *Br J Haematol*, 2004. 126(2): p. 213-8 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05009.x.
8. Smith, L.J., *Laboratory diagnosis of von Willebrand disease*. *American Society for Clinical Laboratory Science*, 2017. 30(2): p. 65-74.
9. Horiuchi, H., T. Doman, K. Kokame, Y. Saiki, and M. Matsumoto, *Acquired von Willebrand Syndrome Associated with Cardiovascular Diseases*. *J Atheroscler Thromb*, 2019. 26(4): p. 303-314 DOI: 10.5551/jat.RV17031.
10. Sukumar, S., B. Lommel, and S.R. Cataland, *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. *J Clin Med*, 2021. 10(3) DOI: 10.3390/jcm10030536.
11. James, P.D., N.T. Connell, B. Ameer, J. Di Paola, J. Eikenboom, N. Giraud, S. Haberichter, V. Jacobs-Pratt, B. Konkle, and C. McIntock, *ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease*. *Blood advances*, 2021. 5(1): p. 280-300.
12. Roberts, J. and V. Flood, *Laboratory diagnosis of von Willebrand disease*. *International journal of laboratory hematology*, 2015. 37: p. 11-17.
13. Franchini, M., F. Capra, G. Targher, M. Montagnana, and G. Lippi, *Relationship between ABO blood group and von Willebrand factor levels: from biology to clinical implications*. *Thromb J*, 2007. 5: p. 14 DOI: 10.1186/1477-9560-5-14.
14. Durner, K., *Klinische Chemie und Hämatologie: 69 Tabellen; [Taschenlebrbuch]*. 2009: Georg Thieme Verlag.
15. Dovlatova, N. and S. Heptinstall, *Platelet aggregation measured by single-platelet counting and using PFA-100 devices*. *Platelets*, 2018. 29(7): p. 656-661 DOI: 10.1080/09537104.2018.1492109.
16. Heyde, E., *Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis*. *N Engl J Med*, 1958. 259: p. 196.
17. Warkentin, T.E., J.C. Moore, and D.G. Morgan, *Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link?* *Lancet*, 1992. 340(8810): p. 35-7 DOI: 10.1016/0140-6736(92)92434-h.
18. Warkentin, T.E., J.C. Moore, and D.G. Morgan, *Gastrointestinal angiodysplasia and aortic stenosis*. *N Engl J Med*, 2002. 347(11): p. 858-9 DOI: 10.1056/nejm200209123471122.
19. Frank, R.D., R. Lanzmich, P.K. Haager, and U. Budde, *Severe Aortic Valve Stenosis: sustained cure of acquired von Willebrand syndrome after surgical valve replacement*. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2017. 23(3): p. 229-234.
20. Yasar, S.J., O. Abdullah, W. Fay, and S. Balla, *Von Willebrand factor revisited*. *J Interv Cardiol*, 2018. 31(3): p. 360-367 DOI: 10.1111/joic.12478.
21. Van Belle, E., F. Vincent, A. Rauch, C. Casari, E. Jeanpierre, V. Loobuyck, M. Rosa, C. Delbaye, H. Spillemaeker, C. Paris, N. Debry, B. Verdier, A. Vincentelli, A. Dupont, P.J. Lenting, and S. Susen, *von Willebrand Factor and Management of Heart Valve Disease: JACC Review Topic of the Week*. *J Am Coll Cardiol*, 2019. 73(9): p. 1078-1088 DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.045.
22. Panzer, S., R. Badr Eslam, A. Schneller, A. Kaider, D. Koren, B. Eichelberger, R. Rosenbek, U. Budde, and I.M. Lang, *Loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers mainly affects platelet aggregation in patients with aortic stenosis*. *Thromb Haemost*, 2010. 103(2): p. 408-14 DOI: 10.1160/th09-06-0391.
23. Vincentelli, A., S. Susen, T. Le Tourneau, I. Six, O. Fabre, F. Jutbier, A. Bauters, C. Decoene, J. Goudemand, A. Prat, and B. Jude, *Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis*. *N Engl J Med*, 2003. 349(4): p. 343-9 DOI: 10.1056/NEJMoa022831.
24. Blackshear, J.L., *Heyde Syndrome: Aortic Stenosis and Beyond*. *Clin Geriatr Med*, 2019. 35(3): p. 369-379 DOI: 10.1016/j.cger.2019.03.007.
25. Kasai, M., M. Osako, Y. Inaba, K. Yamabe, and M. Aoki, *Acquired von Willebrand syndrome secondary to mitral and aortic regurgitation*. *J Card Surg*, 2020. 35(9): p. 2396-2398 DOI: 10.1111/jocs.14796.
26. Meindl, C., M. Paulus, T. Koller, D. Rogalski, M. Hamerle, C. Schach, S. Buchner, F. Zeman, L.S. Maier, K. Debl, B. Unsöld, and C. Birner, *Acquired von Willebrand syndrome and factor VIII in patients with moderate to severe mitral regurgitation undergoing transcatheter mitral valve repair*. *Clin Cardiol*, 2021. 44(2): p. 261-266 DOI: 10.1002/clc.23538.
27. Blackshear, J.L., H.V. Schaff, S.R. Ommen, D. Chen, and W.L. Nichols, *Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, bleeding history, and acquired von Willebrand syndrome: response to septal myectomy*. *Mayo Clin Proc*, 2011. 86(3): p. 219-24 DOI: 10.4065/mcp.2010.0309.

28. Le Tourneau, T., S. Susen, C. Caron, A. Millaire, S. Marüchbaux, A.S. Polge, A. Vincentelli, F. Mouquet, P.V. Ennezat, N. Lamblin, P. de Groot, E. Van Belle, G. Deklunder, J. Goudemand, C. Bauters, and B. Jude, *Functional impairment of von Willebrand factor in hypertrophic cardiomyopathy: relation to rest and exercise obstruction. Circulation*, 2008. 118(15): p. 1550-7 DOI: 10.1161/circulationaha.108.786681.
29. Rauch, A., S. Susen, and B. Zieger, *Acquired von Willebrand Syndrome in Patients With Ventricular Assist Device. Front Med (Lausanne)*, 2019. 6: p. 7 DOI: 10.3389/fmed.2019.00007.
30. Mibyaw, N., M. Ajmal, A.R. Fath, B. Bhattarai, and B. Yeneneb, *The Cardioprotective Potential of von Willebrand Disease in Ischemic Heart Disease. Texas Heart Institute Journal*, 2022. 49(4): p. e207402.
31. Xu, A.G., R.M. Xu, C.Q. Lu, M.Y. Yao, W. Zhao, X. Fu, J. Guo, Q.F. Xu, and D.D. Li, *Correlation of von Willebrand factor gene polymorphism and coronary heart disease. Mol Med Rep*, 2012. 6(5): p. 1107-10 DOI: 10.3892/mmr.2012.1037.
32. Jin, H., Y. Chen, B. Wang, Y. Zhu, L. Chen, X. Han, G. Ma, and N. Liu, *Association between brain-derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord*, 2018. 18(1): p. 23 DOI: 10.1186/s12872-018-0762-z.
33. Kaikita, K., K. Soejima, M. Matsukawa, T. Nakagaki, and H. Ogawa, *Reduced von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in acute myocardial infarction. J Thromb Haemost*, 2006. 4(11): p. 2490-3 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02161.x.
34. Rutten, B., A. Maseri, D. Cianflone, A. Laricchia, N.A. Cristell, A. Durante, M. Spartera, F. Ancona, L. Limite, D. Hu, H. Li, N.G. Uren, P.G. de Groot, P.M. Mannucci, and M. Roest, *Plasma levels of active Von Willebrand factor are increased in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: a multicenter and multiethnic study. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015. 4(1): p. 64-74 DOI: 10.1177/2048872614534388.
35. Yan, B., Q. Wang, W. Du, S. Zhai, C. Gou, T. Hu, L. Xia, C. Ruan, and Y. Zhao, *Elevated Plasma von Willebrand Factor Antigen and Activity Levels Are Associated With the Severity of Coronary Stenosis. Clin Appl Thromb Hemost*, 2020. 26: p. 1076029619900552 DOI: 10.1177/1076029619900552.
36. Raygan, F., H. Mohammadi, A. Etminan, M. Sebat, and H. Nikouejad, *Evaluating Serum Levels of Pentraxin-3, von Willebrand Factor and C-X-C Motif Chemokine Ligand 13 as Inflammatory Markers of Unstable Angina Pectoris. Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2019. 18(2): p. 200-208.
37. Chion, C.K., C.J. Doggen, J.T. Crawley, D.A. Lane, and F.R. Rosendaal, *ADAMTS13 and von Willebrand factor and the risk of myocardial infarction in men. Blood*, 2007. 109(5): p. 1998-2000 DOI: 10.1182/blood-2006-07-038166.
38. Li, Y., L. Li, F. Dong, L. Guo, Y. Hou, H. Hu, S. Yan, X. Zhou, L. Liao, T.D. Allen, and J.U. Liu, *Plasma von Willebrand factor level is transiently elevated in a rat model of acute myocardial infarction. Exp Ther Med*, 2015. 10(5): p. 1743-1749 DOI: 10.3892/etm.2015.2721.
39. Whincup, P.H., J. Danesh, M. Walker, L. Lennon, A. Thomson, P. Appleby, A. Rumley, and G.D. Lowe, *von Willebrand factor and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. Eur Heart J*, 2002. 23(22): p. 1764-70 DOI: 10.1053/euhj.2001.3237.
40. Morange, P.E., C. Simon, M.C. Alessi, G. Luc, D. Arveiler, J. Ferrieres, P. Amouyel, A. Evans, P. Ducimetiere, and I. Juban-Vague, *Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study. Circulation*, 2004. 109(11): p. 1343-8 DOI: 10.1161/01.cir.0000120705.55512.ec.
41. Willeit, P., A. Thompson, T. Aspelund, A. Rumley, G. Eiriksdottir, G. Lowe, V. Gudnason, and E. Di Angelantonio, *Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and updated meta-analyses. PLoS One*, 2013. 8(2): p. e55175 DOI: 10.1371/journal.pone.0055175.
42. Folsom, A.R., K.K. Wu, W.D. Rosamond, A.R. Sharrett, and L.E. Chambless, *Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation*, 1997. 96(4): p. 1102-8 DOI: 10.1161/01.cir.96.4.1102.
43. Rumley, A., G.D. Lowe, P.M. Sweetnam, J.W. Yarnell, and R.P. Ford, *Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Heart Study. Br J Haematol*, 1999. 105(1): p. 110-6.
44. Thügersen, A.M., J.H. Jansson, K. Boman, T.K. Nilsson, L. Weinbeall, F. Hubtasaari, and G. Hallmans, *High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. Circulation*, 1998. 98(21): p. 2241-7 DOI: 10.1161/01.cir.98.21.2241.
45. Smith, F.B., A.J. Lee, F.G. Fowkes, J.F. Price, A. Rumley, and G.D. Lowe, *Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997. 17(11): p. 3321-5 DOI: 10.1161/01.atv.17.11.3321.
46. Thompson, S.G., J. Kienast, S.D. Pyke, F. Haverkate, and J.C. van de Loo, *Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. N Engl J Med*, 1995. 332(10): p. 635-41 DOI: 10.1056/nejm199503093321003.
47. Ray, K.K., D.A. Morrow, C.M. Gibson, S. Murphy, E.M. Antman, and E. Braunwald, *Predictors of the rise in vWF after ST elevation myocardial infarction: implications for treatment strategies and clinical outcome: An ENTIRE-TIMI 23 substudy. Eur Heart J*, 2005. 26(5): p. 440-6 DOI: 10.1093/eurheartj/ehi104.
48. Jansson, J.H., T.K. Nilsson, and O. Johnson, *von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. Br Heart J*, 1991. 66(5): p. 351-5 DOI: 10.1136/bht.66.5.351.
49. Tscharr, M., I. Tentzeris, B. Vogel, M.K. Freynhofer, F. Egger, M. Robla, T.W. Weiss, J. Wojta, K. Huber, S. Farhan, and C. Ay, *Von Willebrand Factor and ADAMTS13 and long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Thromb Res*, 2020. 196: p. 31-37 DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.018.

50. Fan, M., X. Wang, X. Peng, S. Feng, J. Zhao, L. Liao, Y. Zhang, Y. Hou, and J. Liu, Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020. 20(1): p. 72 DOI: 10.1186/s12872-020-01375-7.
51. Danesh, J., J.G. Wheeler, G.M. Hirschfield, S. Eda, G. Eiriksdottir, A. Rumley, G.D. Lowe, M.B. Pepys, and V. Gudnason, C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2004. 350(14): p. 1387-97 DOI: 10.1056/NEJMoa032804.
52. Warlo, E.M.K., A.R. Pettersen, H. Arnesen, and I. Seljeflot, vWF/ADAMTS13 is associated with on-aspirin residual platelet reactivity and clinical outcome in patients with stable coronary artery disease. *Thromb J*, 2017. 15: p. 28 DOI: 10.1186/s12959-017-0151-3.
53. Price, J.F., P.I. Mowbray, A.J. Lee, A. Rumley, G.D. Lowe, and F.G. Fowkes, Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*, 1999. 20(5): p. 344-53 DOI: 10.1053/euhj.1998.1194.
54. Blann, A.D., J.E. Brown, and R. Heitmar, Angiogenesis, Metabolism, Endothelial and Platelet Markers in Diabetes and Cardiovascular Disease. *Br J Biomed Sci*. 2022 Mar 22;79:10313. doi: 10.3389/bjbs.2022.10313. eCollection 2022.
55. Stehouwer, C.D., J.J. Nauta, G.C. Zeldenrust, W.H. Hackeng, A.J. Donker, and G.J. den Ottolander, Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1992. 340(8815): p. 319-23 DOI: 10.1016/0140-6736(92)91401-s.
56. Lip, G.Y., A.D. Blann, A.F. Jones, P.L. Lip, and D.G. Beevers, Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*, 1997. 80(12): p. 1566-71 DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00749-2.
57. Vischer, U.M., von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*, 2006. 4(6): p. 1186-93 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01949.x.
58. Kaufmann, J.E., A. Oksche, C.B. Wollheim, G. Gønter, W. Rosenthal, and U.M. Vischer, Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP. *J Clin Invest*, 2000. 106(1): p. 107-16 DOI: 10.1172/jci9516.
59. Montalescot, G., F. Philippe, A. Ankri, E. Vicaut, E. Bearez, J.E. Poulard, D. Carrie, D. Flammang, A. Dutoit, A. Carayon, C. Jardel, M. Chevrot, J.P. Bastard, F. Bigonzi, and D. Thomas, Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin. French Investigators of the ESSENCE Trial. *Circulation*, 1998. 98(4): p. 294-9 DOI: 10.1161/01.cir.98.4.294.
60. Blann, A.D., A. Herrick, and M.I. Jayson, Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*, 1995. 34(9): p. 814-9 DOI: 10.1093/rheumatology/34.9.814.
61. Nossent, J.C., W.D. Raymond, and G. Eilertsen, Increased von Willebrand factor levels in patients with systemic lupus erythematosus reflect inflammation rather than increased propensity for platelet activation. *Lupus Sci Med*, 2016. 3(1): p. e000162 DOI: 10.1136/lupus-2016-000162.
62. Kefer, J.M., L.M. Galanti, S. Desmet, V. Deneys, and C.E. Hanet, Time course of release of inflammatory markers after coronary stenting: comparison between bare metal stent and sirolimus-eluting stent. *Coron Artery Dis*, 2005. 16(8): p. 505-9 DOI: 10.1097/00019501-200512000-00009.
63. Pottinger, B.E., R.C. Read, E.M. Paleolog, P.G. Higgins, and J.D. Pearson, von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. *Thromb Res*, 1989. 53(4): p. 387-94 DOI: 10.1016/0049-3848(89)90317-4.
64. Brazilek, R.J., F.J. Tovar-Lopez, A.K.T. Wong, H. Tran, A.S. Davis, J.D. McFadyen, Z. Kaplan, S. Chunilal, S.P. Jackson, H. Nandurkar, A. Mitchell, and W.S. Nesbitt, Application of a strain rate gradient microfluidic device to von Willebrand's disease screening. *Lab Chip*, 2017. 17(15): p. 2595-2608 DOI: 10.1039/c7lc00498b.
65. Kim, D.A., K.J. Ashworth, J. Di Paola, and D.N. Ku, Platelet -granules are required for occlusive high-shear-rate thrombosis. *Blood Adv*, 2020. 4(14): p. 3258-3267 DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002117.
66. Hosokawa, K., T. Ohnishi, T. Kondo, M. Fukasawa, T. Koide, I. Maruyama, and K.A. Tanaka, A novel automated microchip flow-chamber system to quantitatively evaluate thrombus formation and antithrombotic agents under blood flow conditions. *J Thromb Haemost*, 2011. 9(10): p. 2029-37 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04464.x.
67. Schoeman, R.M., M. Leemann, and K.B. Neeves, Flow chamber and microfluidic approaches for measuring thrombus formation in genetic bleeding disorders. *Platelets*, 2017. 28(5): p. 463-471 DOI: 10.1080/09537104.2017.1306042.
68. Sobel, M., P.M. McNeill, P.L. Carlson, J.C. Kermode, B. Adelman, R. Conroy, and D. Marques, Heparin inhibition of von Willebrand factor-dependent platelet function in vitro and in vivo. *J Clin Invest*, 1991. 87(5): p. 1787-93 DOI: 10.1172/jci115198.
69. Kageyama, S., J. Matsubita, and H. Yamamoto, Effect of a humanized monoclonal antibody to von Willebrand factor in a canine model of coronary arterial thrombosis. *Eur J Pharmacol*, 2002. 443(1-3): p. 143-9 DOI: 10.1016/s0014-2999(02)01590-x.
70. Kageyama, S., H. Yamamoto, H. Nakazawa, and R. Yoshimoto, Anti-human vWF monoclonal antibody, A<sub>1</sub>vW-2 Fab, inhibits repetitive coronary artery thrombosis without bleeding time prolongation in dogs. *Thromb Res*, 2001. 101(5): p. 395-404 DOI: 10.1016/s0049-3848(00)00430-8.
71. Eto, K., T. Isshiki, H. Yamamoto, S. Takeshita, M. Ochiai, N. Yokoyama, R. Yoshimoto, Y. Ikeda, and T. Sato, A<sub>1</sub>vW-2, an anti-vWF monoclonal antibody, inhibits enhanced platelet aggregation induced by high shear stress in platelet-rich plasma from patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. 19(4): p. 877-82 DOI: 10.1161/01.atv.19.4.877.
72. Gilbert, J.C., T. DeFeo-Fraulini, R.M. Hutabarat, C.J. Horvath, P.G. Merlino, H.N. Marsh, J.M. Healy, S. Boufakhreddine, T.V. Holohan, and R.G. Schaub, First-in-human evaluation of anti von Willebrand factor therapeutic aptamer ARC1779 in healthy volunteers. *Circulation*, 2007. 116(23): p. 2678-86 DOI: 10.1161/circulationaha.107.724864.

73. Markus, H.S., C. McCollum, C. Imray, M.A. Goulder, J. Gilbert, and A. King, *The von Willebrand inhibitor ARC1779 reduces cerebral embolization after carotid endarterectomy: a randomized trial.* *Stroke*, 2011. 42(8): p. 2149-53 DOI: 10.1161/strokeaha.111.616649.
74. Matsumoto, M. and K. Harada, [Development of a novel aptamer blocking the interaction between the VWF A1 domain and platelet GP Ib for the treatment of arterial thrombosis]. *Rinsbo Ketsueki*, 2022. 63(5): p. 393-402 DOI: 10.11406/rinketsu.63.393.
75. Sakai, K., T. Someya, K. Harada, H. Yagi, T. Matsui, and M. Matsumoto, *Novel aptamer to von Willebrand factor A1 domain (TAGX-0004) shows total inhibition of thrombus formation superior to ARC1779 and comparable to caplacizumab.* *Haematologica*, 2020. 105(11): p. 2631-2638 DOI: 10.3324/haematol.2019.235549.
76. Kovacevic, K.D., N. Buchtele, C. Schoergenhofer, U. Derhasehcnig, G. Gelbenegger, C. Brostjan, S. Zhu, J.C. Gilbert, and B. Jilma, *The aptamer BT200 effectively inhibits von Willebrand factor (VWF) dependent platelet function after stimulated VWF release by desmopressin or endotoxin.* *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 11180 DOI: 10.1038/s41598-020-68125-9.
77. Kovacevic, K.D., B. Jilma, S. Zhu, J.C. Gilbert, M.P. Winter, A. Toma, C. Hengstenberg, I. Lang, J. Kubica, and J.M. Siller-Matula, *von Willebrand Factor Predicts Mortality in ACS Patients Treated with Potent P2Y12 Antagonists and is Inhibited by Aptamer BT200 Ex Vivo.* *Thromb Haemost*, 2020. 120(9): p. 1282-1290 DOI: 10.1055/s-0040-1713888.
78. Nimjee, S.M., D. Dornbos, 3rd, G.A. Pitoc, D.G. Wheeler, J.M. Layzer, N. Venetos, A. Huttinger, S.E. Talentino, N.J. Musgrave, H. Moody, R.E. Rempel, C. Jones, K. Carlisle, J. Wilson, C. Bratton, M.E. Joseph, S. Khan, M.R. Hoffman, L. Sommerville, R.C. Becker, J.L. Zweier, and B.A. Sullenger, *Preclinical Development of a vWF Aptamer to Limit Thrombosis and Engender Arterial Recanalization of Occluded Vessels.* *Mol Ther*, 2019. 27(7): p. 1228-1241 DOI: 10.1016/j.jymtbe.2019.03.016.
79. Li, T.T., M.L. Fan, S.X. Hou, X.Y. Li, D.M. Barry, H. Jin, S.Y. Luo, F. Kong, L.F. Lau, X.R. Dai, G.H. Zhang, and L.L. Zhou, *A novel snake venom-derived GPIb antagonist, anfibatide, protects mice from acute experimental ischaemic stroke and reperfusion injury.* *Br J Pharmacol*, 2015. 172(15): p. 3904-16 DOI: 10.1111/bph.13178.
80. Chu, W., X. Sun, X. Zhu, Y.C. Zhao, J. Zhang, Q. Kong, and L. Zhou, *Blockade of platelet glycoprotein receptor Ib ameliorates blood-brain barrier disruption following ischemic stroke via Epac pathway.* *Biomed Pharmacother*, 2021. 140: p. 111698 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111698.
81. Li, B.X., X. Dai, X.R. Xu, R. Adili, M.A.D. Neves, X. Lei, C. Shen, G. Zhu, Y. Wang, H. Zhou, Y. Hou, T. Ni, Y. Pasman, Z. Yang, F. Qian, Y. Zhao, Y. Gao, J. Liu, M. Teng, A.H. Marshall, E.G. Cerenzia, M.L. Li, and H. Ni, *In vitro assessment and phase I randomized clinical trial of anfibatide a snake venom derived anti-thrombotic agent targeting human platelet GPIb.* *Sci Rep*, 2021. 11(1): p. 11663 DOI: 10.1038/s41598-021-91165-8.
82. Zheng, B., J. Li, J. Jiang, D. Xiang, Y. Chen, Z. Yu, H. Zeng, J. Ge, X. Dai, J. Liu, B. Li, and Y. Huo, *Safety and efficacy of a platelet glycoprotein Ib inhibitor for patients with non-ST segment elevation myocardial infarction: A phase Ib/IIa study.* *Pharmacotherapy*, 2021. 41(10): p. 828-836 DOI: 10.1002/phar.2620.
83. Scully, M., S.R. Cataland, F. Peyvandi, P. Coppo, P. Knübl, J.A. Kremer Hovinga, A. Metjian, J. de la Rubia, K. Pavenski, F. Callewaert, D. Biswas, H. De Winter, and R.K. Zeldin, *Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.* *N Engl J Med*, 2019. 380(4): p. 335-346 DOI: 10.1056/NEJMoa1806311.
84. van Loon, J.E., P.P. de Jaegere, H. Ulrichs, H.H. van Vliet, M.P. de Maat, P.G. de Groot, M.L. Simoons, and F.W. Leebeek, *The in vitro effect of the new antithrombotic drug candidate ALX-0081 on blood samples of patients undergoing percutaneous coronary intervention.* *Thromb Haemost*, 2011. 106(1): p. 165-71 DOI: 10.1160/th10-12-0804.
85. Bartunek, J., E. Barbato, K. Vercauteren, C. DUBY, W. Wijns, G. Heyndrickx, and J.-B. Holz, *Safety and efficacy of anti-von Willebrand Factor Nanobody® ALX-0081 in stable angina patients undergoing percutaneous coronary intervention.* 2010, Am Heart Assoc.
86. Bartunek, J., E. Barbato, G. Heyndrickx, M. Vanderbeyden, W. Wijns, and J.B. Holz, *Novel antiplatelet agents: ALX-0081, a Nanobody directed towards von Willebrand factor.* *J Cardiovasc Transl Res*, 2013. 6(3): p. 355-63 DOI: 10.1007/s12265-012-9435-y.
87. Witsch, T., K. Martinod, N. Sorvillo, I. Portier, S.F. De Meyer, and D.D. Wagner, *Recombinant Human ADAMTS13 Treatment Improves Myocardial Remodeling and Functionality After Pressure Overload Injury in Mice.* *J Am Heart Assoc*, 2018. 7(3) DOI: 10.1161/jaha.117.007004.
88. De Meyer, S.F., A.S. Savchenko, M.S. Haas, D. Schatzberg, M.C. Carroll, A. Schiviz, B. Dietrich, H. Rottensteiner, F. Scheiflinger, and D.D. Wagner, *Protective anti-inflammatory effect of ADAMTS13 on myocardial ischemia/reperfusion injury in mice.* *Blood*, 2012. 120(26): p. 5217-23 DOI: 10.1182/blood-2012-06-439935.
89. Goebel, S., Z. Li, J. Vogelmann, H.P. Holtboff, H. Degen, D.M. Hermann, M. Gawaz, M. Ungerer, and G. Münch, *The GPVI-Fc fusion protein Revacept improves cerebral infarct volume and functional outcome in stroke.* *PLoS One*, 2013. 8(7): p. e66960 DOI: 10.1371/journal.pone.0066960.
90. Mayer, K., R. Heim-Rothweiler, S. Schöpke, M. Janisch, I. Bernlochner, G. Ndrepepa, D. Sibbing, T. Gori, O. Borst, S. Holdenrieder, D. Kupka, T. Petzold, C. Bradaric, R. Okrojek, D.M. Leistner, T.D. Trippel, T. Münzel, U. Landmesser, B. Pieske, A.M. Zeiber, M.P. Gawaz, A. Hapfelmeier, K.L. Laugwitz, H. Schunkert, A. Kastrati, and S. Massberg, *Efficacy and Safety of Revacept, a Novel Lesion-Directed Competitive Antagonist to Platelet Glycoprotein VI, in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention for Stable Ischemic Heart Disease: The Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled ISAR-PLASTER Phase 2 Trial.* *JAMA Cardiol*, 2021. 6(7): p. 753-761 DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0475.
91. Gröschel, K., T. Uphaus, I. Loftus, H. Poppert, H.C. Diener, J. Zobel, and G. Münch, *Revacept, an Inhibitor of Platelet Adhesion in Symptomatic Carotid Artery Stenosis: Design and Rationale of a Randomized Phase II Clinical Trial.* *TH Open*, 2020. 4(4): p. e393-e399 DOI: 10.1055/s-0040-1721078.

# Сравнительная эффективность и безопасность монотерапии статинами и их комбинации с эзетимибом (Результаты российского ретроспективного наблюдательного исследования УНИСОН)

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0003

© И.В. Сергиенко<sup>1</sup>, М.В. Ежов<sup>1</sup>, В.С. Гуревич<sup>2,3</sup>, В.К. Зафираки<sup>4</sup>, П.А. Баров<sup>5</sup>, О.В. Цыганкова<sup>6</sup>, Е.А. Цыпленкова<sup>7</sup>, Е.П. Приходько<sup>8</sup>, Н.Г. Виноградова<sup>9</sup>, В.Р. Идиятуллина<sup>10</sup>, Е.В. Вырупаева<sup>11</sup>, М.В. Савченко<sup>8</sup>, Ю.Е. Юхина<sup>8</sup>, А.А.Калиновская<sup>12</sup>, Е.С. Тимощенко<sup>13</sup>, А.А. Некрасов<sup>14</sup>, О.Г. Смоленская<sup>15</sup>, К.С. Манько<sup>16</sup>, Е.В. Тимошина<sup>16</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ НМИЦ Кардиологии им Академика Е.И. Чазова Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «КГМУ», г. Краснодар

<sup>5</sup> Кардиологический кабинет «Сердце под защитой», Ульяновск

<sup>6</sup> НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск

<sup>7</sup> КОГБУЗ «Северная клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Киров

<sup>8</sup> БУЗОО «ККД», г. Омск

<sup>9</sup> ГБУЗ НО «Городская Клиническая Больница № 38», г. Нижний Новгород

<sup>10</sup> ГАУЗ «ГКБ № 7», г. Казань

<sup>11</sup> ГБУЗ «ИОКБ», г. Иркутск

<sup>12</sup> ООО МЦ «Семейный доктор», г. Магнитогорск

<sup>13</sup> ГБУЗ НО «ГКБ №5», Нижний Новгород

<sup>14</sup> ФГБОУ ВПО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород

<sup>15</sup> ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России, г. Екатеринбург

<sup>16</sup> АО «АКРИХИН», Москва

Для цитирования: Сергиенко Игорь Владимирович ORCID 0000-0003-1534-3965; Ежов Марат Владиславович ORCID 0000-0002-1518-6552; Гуревич Виктор Савельевич ORCID 0000-0002-6815-444X; Зафираки Виталий Константинович ORCID 0000-0003-3883-8696; Баров Павел Алексеевич ORCID 0000-0002-8702-4915; Цыганкова Оксана Васильевна ORCID 0000-0003-0207-7063; Цыпленкова Екатерина Андреевна ORCID 0000-0002-3410-3695; Приходько Екатерина Петровна ORCID 0000-0001-9339-7024; Виноградова Надежда Георгиевна ORCID 0000-0002-3391-7937; Идиятуллина Венера Рифкатовна ORCID 0000-0001-7489-1609; Вырупаева Екатерина Викторовна ORCID 0000-0001-7954-9570; Савченко Марина Владимировна ORCID 0000-0001-8637-9784; Юхина Юлия Евгеньевна ORCID 0000-0001-9178-2041; Калиновская Александра Александровна ORCID 0000-0002-6923-1419; Тимощенко Елена Сергеевна ORCID 0000-0003-2132-6467; Некрасов Алексей Анатольевич ORCID 0000-0003-3325-4405; Смоленская Ольга Георгиевна ORCID 0000-0002-0705-6651; Манько Кирилл Сергеевич ORCID 0000-0003-0072-6330; Тимошина Елена Валентиновна ORCID 0000-0002-9637-1556. Сравнительная эффективность и безопасность монотерапии статинами и их комбинации с эзетимибом (Результаты российского ретроспективного наблюдательного исследования УНИСОН). Атеросклероз и дислипидемии. 2022;4(49):25–38. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0003

**Абстракт**

**Цель.** Сравнительная оценка эффективности использования эзетимиба в комбинации со статинами или монотерапии статинами как в первичной, так и вторичной профилактике ССЗ.

**Материалы и методы.** Дизайн – ретроспективное пострегистрационное наблюдательное многоцентровое исследование. Набор данных для анализа включал данные пациентов, получающих гиполипидемическую терапию как для первичной, так и вторичной профилактики ССЗ в условиях реальной клинической практики, которые в течение  $\geq 3$  месяцев получали статины в качестве монотерапии или в комбинации с эзетимибом в стабильном режиме, с инициацией терапии не ранее чем за 2 года до включения в исследование. Первичная конечная точка – частота достижения целевых уровней ХС ЛНП на момент включения в исследование (%).

**Результаты.** Популяцию для анализа (FAS) составили данные 1000 пациентов (100%), 250 человек в группе монотерапии статинами и 750 человек в группе терапии эзетимиб + статины. Группы не отличались по клиническим, демографическим и лабораторным показателям, за исключением несколько более высокой частоты артериальной гипертензии и более высоких исходных значений липидных показателей в группе монотерапии статинами. На фоне терапии значение ХС ЛНП снизилось на  $-1,10 \pm 1,04$  ммоль/л (изменение на  $27,5 \pm 28,5$  % от исходного) в группе монотерапии статинами и на  $-1,55 \pm 1,17$  ммоль/л (изменение на  $-38,2 \pm 25,6$  % от исходного) в группе комбинированной терапии,  $p < 0,001$ . Целевого уровня ХС ЛНП в группе монотерапии достигли 22,4 % пациентов против 28,8 % в группе комбинированной терапии,  $p = 0,049$ .

**Заключение.** В условиях реальной клинической практики комбинированная терапия статин/эзетимиб сопровождается более частым достижением целевых уровней ХС ЛНП, чем монотерапия статинами: 28,8% против 22,4 % ( $p = 0,049$ ) за счет более выраженного снижения уровня ХС ЛНП по сравнению с исходным. Добавление эзетимиба к терапии статинами повышает вероятность достижения целевых уровней ХС ЛНП на 29% (отношение шансов 0,7139 (0,4998–1,0091),  $p = 0,0493$ ).

**Ключевые слова:** гиперлипидемия, статины, эзетимиб, комбинированная гиполипидемическая терапия, эффективность, безопасность.

### **Comparative efficacy and safety of statins monotherapy and their combination with ezetimibe (Results of the Russian retrospective observational study UNISON)**

I.V. Sergienko<sup>1</sup>, M.V. Ezhov<sup>1</sup>, V.S. Gurevich<sup>2,3</sup>, V.K. Zafiraki<sup>4</sup>, P.A. Barov<sup>5</sup>, O.V. Tsygankova<sup>6</sup>, E.A. Tsyplenkova<sup>7</sup>, E.P. Prikhodko<sup>8</sup>, N.G. Vinogradova<sup>9</sup>, V.R. Idiyatullina<sup>10</sup>, E.V. Vyrupeva<sup>11</sup>, M.V. Savchenko<sup>8</sup>, Yu.E. Yukhina<sup>8</sup>, A.A. Kalinovskaya<sup>12</sup>, E.S. Timoshchenko<sup>13</sup>, A.A. Nekrasov<sup>14</sup>, O.G. Smolenskaya<sup>15</sup>, K.S. Manko<sup>16</sup>, E.V. Timoshina<sup>16</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution National medical research Centre of cardiology named after academician E.I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> FGBOU VO "KGMU", Krasnodar

<sup>5</sup> Cardiology office "Heart under protection", Ulyanovsk

<sup>6</sup> NIITPM – branch of ICiG SB RAS, Novosibirsk

<sup>7</sup> KOGBUZ "Northern clinical hospital of emergency medical care", Kirov

<sup>8</sup> BUZOO "KKD", Omsk

<sup>9</sup> GBUZ NO "City Clinical Hospital No. 38", Nizhny Novgorod

<sup>10</sup> GAU "GKB No. 7", Kazan

<sup>11</sup> GBUZ "IOKB", Irkutsk

<sup>12</sup> MC "Family Doctor" LLC, Magnitogorsk

<sup>13</sup> GBUZ NO "GKB No. 5", Nizhny Novgorod

<sup>14</sup> FGBOU VPO "PIMU" of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod

<sup>15</sup> FGBOU VO "UGMU" of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

<sup>16</sup> «AKRIKHIN» JDS, Moscow

## Summary

**Objective.** Comparative evaluation of the effectiveness of ezetimibe in combination with statins or statin monotherapy in both primary and secondary prevention of CVD.

**Materials and Methods.** The design was a retrospective post-registration observational multicenter study. Data set for analysis included patients receiving hypolipidemic therapy for both primary and secondary prevention of CVD in real clinical practice, who received statins for  $\geq 3$  months as monotherapy or in combination with ezetimibe in steady state, with initiation of therapy not earlier than 2 years before inclusion. The primary endpoint was the frequency of reaching the target LDL cholesterol levels at the time of study inclusion (%).

**Results.** The population for the analysis (FAS) was composed of 1000 patients (100%), 250 people in the statin monotherapy group and 750 people in the ezetimibe + statin therapy group. The groups did not differ in clinical, demographic, and laboratory variables, except for a higher prevalence of arterial hypertension and higher baseline lipid values in the statin monotherapy group. Against the background of therapy, LDL-C values decreased by  $-1.10 \pm 1.04$  mmol/L (change of  $-27.5 \pm 28.5\%$  from baseline) in the statin monotherapy group and by  $-1.55 \pm 1.17$  mmol/L (change of  $-38.2 \pm 25.6\%$  from baseline) in the combination therapy group,  $p < 0.001$ . The target LDL-C level in the monotherapy group was achieved by 22.4% of patients compared with 28.8% in the combination therapy group,  $p = 0.049$ .

**Conclusion.** In real clinical practice, statin/ezetimibe combination therapy is accompanied by more frequent achievement of target LDL cholesterol levels than statin monotherapy: 28.8% vs. 22.4% ( $p = 0.049$ ) due to a more pronounced reduction in LDL cholesterol levels compared with baseline. The addition of ezetimibe to statin therapy increases the probability of achieving the target levels of LDL-C by 29% (odds ratio 0.7139 (0.4998–1.0091),  $p = 0.0493$ ).

**Key words:** hyperlipidemia, statins, ezetimibe, combined hypolipidemic therapy, effectiveness, safety.

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смертности в России. Согласно данным за 2017 год, сердечно-сосудистая смертность составляла 587,6 случаев на 100 000 населения Российской Федерации. Около 50% всех гиперлипидемий составляет гиперхолестеринемия, которая также нередко связана с наследственными факторами [1].

Исходя из накопленного опыта, применение эзетимиба в комбинации со статинами эффективно для первичной и вторичной профилактики ССЗ, что проявляется снижением концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), аполипопротеина В и триглицеридов (ТГ), а также повышением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Как следствие, на фоне использования эзетимиба снижается риск развития атеросклероза, а также исходов вследствие ССЗ [1]. Механизмы действия статинов и эзетимиба различны, но комплементарны: одновременное снижение всасывания пищевого и билиарного ХС в кишечнике, обеспечиваемое эзетимибом, и усиление захвата ЛНП гепатоцитами со снижением концентрации ХС внутри клеток благодаря статинам, суммарно позволяет уменьшить концентрацию ХС ЛНП в крови примерно в 3 раза. Таким образом, сочетанное использование статинов и эзетимиба позволяет добиться целевых уровней и улучшить отдаленный прогноз [2]

В то же время известно, что как монотерапия терапия статинами, так и комбинированная терапия статинами и эзетимибом может сопровождаться развитием побочных эффектов в виде миалгии, мышечной слабости, повышения активности трансаминаз, креатинкиназы.

Полученные в рамках рандомизированных клинических исследований результаты по оценке эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов могут отличаться от использования в реальной клинической практике. В связи с этим закономерным необходимым этапом изучения лекарственных препаратов и их комбинаций являются пострегистрационные клинические исследования.

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка эффективности использования эзетимиба в комбинации со статинами или монотерапии статинами как в первичной, так и вторичной профилактике ССЗ.

## Материалы и методы

Исследование УНИСОН – ретроспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности монотерапии статинами или статинами в комбинации с эзетимибом у пациентов, получающих гиполипидемическую терапию как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ. Дизайн – ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование (48 исследовательских центров в различных регионах РФ). В период

с 29.06.2021 по 25.11.2021 в исследование были включены пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет, получавшие гиполипидемическую терапию статинами в монотерапии или статинами в комбинации с эзетимибом в стабильном режиме дозирования в течение 3 и более мес. на момент включения, с инициацией терапии не ранее чем за 2 года до включения. Гиполипидемическая терапия назначалась с целью первичной, либо вторичной профилактики ССЗ. Необходимым условием включения являлось наличие первичной медицинской документации, которая позволяла оценить все необходимые для исследования параметры с момента инициации гиполипидемической терапии. Все пациенты подписали информированное согласие.

В исследование не включали пациентов при наличии установленной или предполагаемой семейной гиперхолестеринемии, при изменении гиполипидемической терапии в течение 3 мес. до включения, в случаях одновременного

применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, а также при применении любых методов экстракорпоральной фильтрации и/или плазмафереза. Клинически значимое нарушение функции печени и/или почек, гипотиреоз, монотерапия эзетимибом, а также непереносимость статинов в любых дозах также были критериями невключения. Все лекарственные препараты назначались в соответствии с рекомендациями, данными лечащим врачом в рамках рутинной клинической практики и в соответствии с практикой исследовательского центра. Вся терапия была назначена до начала сбора данных и до включения пациента в исследование. Выбывания из исследования не были предусмотрены в связи с ретроспективным дизайном. Все пациенты завершили исследование.

Критерии отбора пациентов в исследование представлены в таблице 1. Графическая схема исследования представлена на рисунке 1.

**Таблица 1.** Критерии включения и невключения

Критерии включения	Критерии невключения
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Возраст старше 18 лет.</li> <li>2. Терапия статинами в монотерапии или статинами в комбинации с эзетимибом как для первичной, так и для вторичной профилактики ССЗ.</li> <li>3. Получение терапии в стабильном режиме дозирования в течение 3 и более месяцев на момент включения в исследование.</li> <li>4. Готовность и способность подписать информированное согласие на участие в исследовании.</li> <li>5. Наличие первичной медицинской документации, которая позволяет оценить все необходимые для исследования параметры с момента инициации терапии статинами в монотерапии или статинами в комбинации с эзетимибом.</li> <li>6. Инициация гиполипидемической терапии не ранее чем за 2 года до включения в исследование.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Возраст моложе 18 лет.</li> <li>2. Поставленный до включения в исследование диагноз семейной гиперхолестеринемии или предположение исследователя о возможном наличии семейной гиперхолестеринемии.</li> <li>3. Изменение гиполипидемической терапии в течение 3 месяцев до включения в исследование.</li> <li>4. Одновременный прием омега-3 ПНЖК, применение экстракорпоральной фильтрации и/или плазмафереза.</li> <li>5. Клинически значимое нарушение функции печени и/или почек</li> <li>6. Наличие гипотиреоза.</li> <li>7. Монотерапия эзетимибом.</li> <li>8. Непереносимость статинов в любых дозах.</li> </ol>

**Рисунок 1.** Схема исследования



Первичная конечная точка исследования – частота достижения целевых уровней ХС ЛНП (в соответствии с рекомендациями Национального общества по изучению атеросклероза «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», VII пересмотр, 2020 г.) на момент включения в исследование (%). Вторичные конечные точки: среднее изменение уровня ХС ЛНП от начала статинотерапии до включения в исследование (абсолютная разница и % от исходного); среднее изменение уровня ОХС от начала статинотерапии до включения в исследование (% и абсолютная разница); среднее изменение уровня ХС ЛВП от начала статинотерапии до включения в исследование (% и абсолютная разница); среднее изменение уровня ТГ от начала статинотерапии до включения в исследование (% и абсолютная разница).

У включенных в исследование пациентов оценивали рутинные демографические и антропометрические показатели, включая возраст, пол, рост, массу тела, окружность талии; данные медицинского анамнеза (диагноз основного заболевания и его длительность, сопутствующие заболевания, проводимая терапия, в том числе гиполипидемическая, наличие гемодинамически значимых стенозов артерий, операции реваскуляризации, семейный анамнез ранних ССЗ). Исходно и в динамике анализировались основные показатели липидного профиля: ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП. Также исходно и в динамике определялись показатели безопасности гиполипидемической терапии: уровень трансаминаз (аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ), аланиновой аминотрансферазы (АЛТ)), а также уровень креатинкиназы (КК).

Исследование было одобрено независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований, выписка из протокола № 7 от 23.04.2021. Исследование проведено в соответствии с действующими регуляторными нормами Российской Федерации, Надлежащей клинической практики и Хельсинской декларации. Исследование инициировано и проведено Национальным обществом по изучению атеросклероза (НОА) совместно с КИО «Лиганд Ресерч» при спонсорской поддержке АО «АКРИХИН».

Данные всех включенных в исследование пациентов заносятся в электронную базу данных – проводилось заполнение электронной регистрационной карты. Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения (R-software). Анализ проводился методами дескриптивной статистики с расчетом: среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего (если не указано иное), стандартного отклонения, медианы, межквартильного размаха, минимума и максимума для непрерывных данных. Номинальные/ дискретные

данные рассчитывались вычислением относительной доли от абсолютного числа наблюдений.

Для оценки нормальности распределения количественных показателей применялся критерий Шапиро-Уилка. Качественные показатели были представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95 % ДИ (если не указано иное). Дискретные данные сравнивались по группам терапии с использованием критерия  $\chi^2$ /точного критерия Фишера, непрерывные данные с использованием непарного t-критерия Стьюдента для данных, имеющих нормальное распределение, либо с помощью непараметрического теста Манна-Уитни при распределении отличном от нормального. Сравнение с заданным при помощи критерия Уилкоксона.

## Результаты

Как и было запланировано, в исследование было включено 1000 пациентов, которые прошли визит включения. В популяцию для анализа FAS (группа полного анализа) вошли 1000 пациентов (100%), 250 человек составили группу монотерапии статинами и 750 человек – группу терапии эзетимиб + статины.

## Характеристика пациентов

Группы были сопоставимы по основным демографическим и антропометрическим показателям: число лиц мужского пола в группе монотерапии статинами 155 (62,0 %), в группе эзетимиб + статины – 429 (52,7 %),  $p=0,18$ ; средний возраст соответственно  $59,9 \pm 10,9$  лет против  $60,2 \pm 10,5$ ,  $p=0,55$ ; средняя масса тела  $84,4 \pm 15,2$  кг против  $84,2 \pm 15,5$ ,  $p=0,75$ . В группе комбинированной терапии несколько чаще встречалась артериальная гипертензия (80,8% против 74,5%,  $p=0,044$ ), а исходные уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ были ниже (соответственно 4,20 (3,53; 5,10) против 3,90 (3,40; 4,59),  $p < 0,001$ ; 2,20 (1,67; 3,00) против 1,90 (1,50; 2,57),  $p < 0,001$ ; 1,41 (1,03; 1,90) против 1,30 (0,96; 1,83),  $p=0,049$ ).

В таблице 2 представлены детальные клинические и лабораторные данные по группам лечения.

На момент включения в исследования большинство пациентов получали аторвастатин – 54,2% и розувастатин – 41,1% (Рисунок 3а-3в).

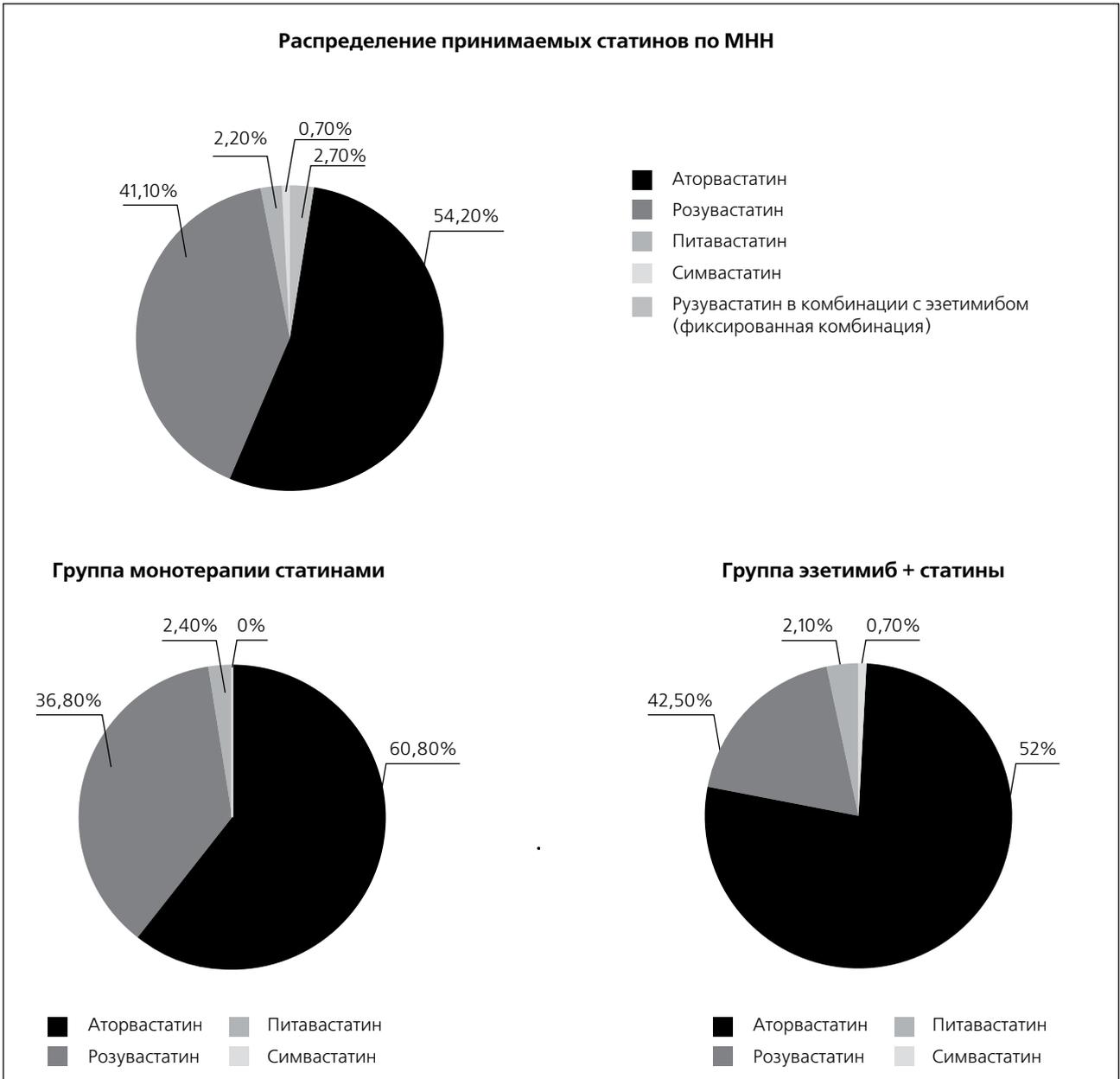
Анализ торговых наименований принимаемых препаратов из группы эзетимиб+статины показал, что наиболее часто назначался препарат Отрио, АО «АКРИХИН» Россия, который получали 46,7% пациентов. Часть пациентов по тем или иным причинам не упоминали наименование торговой марки препаратов, которые принимали в ходе терапии (рис. 4).

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов

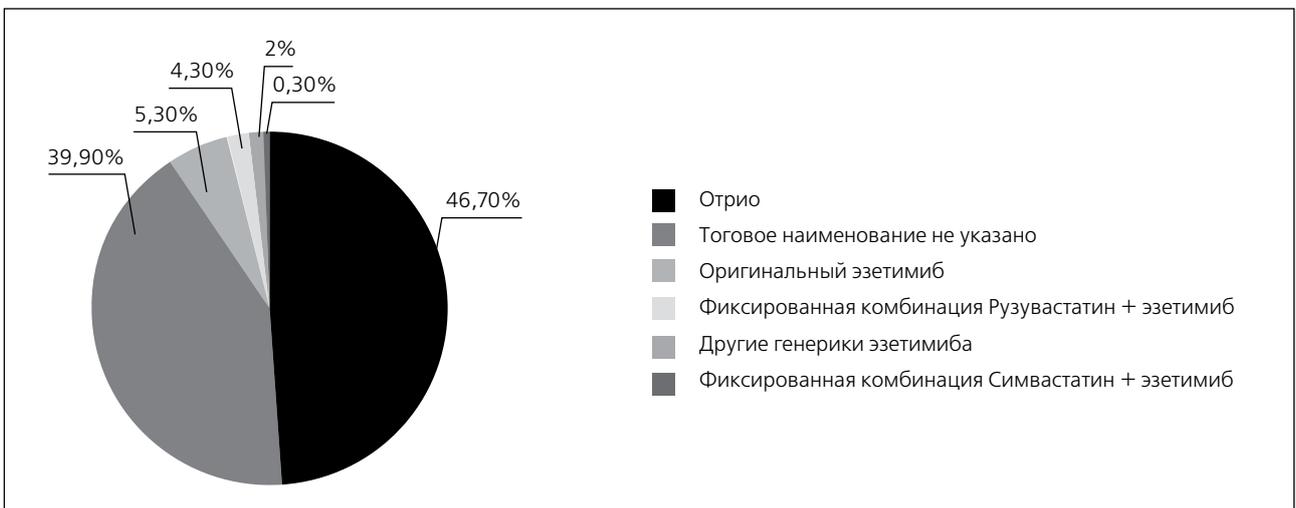
Параметры	Монотерапия статинами (n=250)	Статин+эзетимиб (n=750)	p
Мужчины n (%)	155 (62,0)	429 (52,7)	0,18
Возраст, лет	59,9 ± 10,9	60,2 ± 10,5	0,55
Масса тела, кг	84,4 ± 15,2	84,2 ± 15,5	0,75
Окружность талии, см	94,7 ± 13,6 (n=90)	94,2 ± 11,53 (n=261)	
<b>Статус курения</b>			
Бывший курильщик n (%)	46 (18,4)	143 (19,1)	0,49
Курит в данный момент n (%)	51 (20,4)	128 (17,1)	
Никогда не курил n (%)	153 (61,2)	479 (63,9)	
<b>Сопутствующие заболевания</b>			
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	140 (56,0)	424 (56,5)	0,88
Острый коронарный синдром (ОКС)	7 (2,8)	38 (5,1)	0,19
Инфаркт миокарда	35 (14,0)	138 (18,4)	0,11
Артериальная гипертензия	202 (80,8)	559 (74,5)	0,044
Сахарный диабет 1 типа	2 (0,8)	2 (0,3)	0,56
Сахарный диабет 2 типа	40 (16,0)	108 (14,4)	0,54
Ишемический инсульт	7 (2,8)	28 (3,7)	0,62
Хроническая болезнь почек	40 (16,0)	152 (20,3)	0,14
<b>Показатели липидного профиля</b>			
ОХС	4,20 (3,53; 5,10)	3,90 (3,40; 4,59)	<0,001
ХС ЛНП	2,20 (1,67; 3,00)	1,90 (1,50; 2,57)	<0,001
ХС ЛВП	1,20 (1,00; 1,41)	1,21 (1,02; 1,45)	0,094
ТГ	1,41 (1,03; 1,90)	1,30 (0,96; 1,83)	0,049
<b>Операции реваскуляризации</b>			
Установка коронарного стента	80 (32,0)	270 (36,1)	0,25
Чрескожное коронарное вмешательство	16 (6,4)	48 (6,4)	1,00
Аорто-коронарное шунтирование	10 (4,0)	41 (5,5)	0,36
Операция на периферических артериях	2 (0,8)	14 (1,9)	0,38
<b>Сопутствующая терапия</b>			
Бета-адреноблокаторы	152 (60,8)	468 (62,4)	0,65
Ингибиторы АПФ	93 (37,2)	295 (39,3)	0,55
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	74 (29,6)	217 (28,9)	0,84
Блокаторы кальциевых каналов	65 (26,0)	211 (28,1)	0,51
Диуретики	79 (31,6%)	250 (33,3%)	0,61
Антиаритмические препараты I и III классов	9 (3,6%)	30 (4,0%)	0,78

Примечания: ОКС – острый коронарный синдром, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, ТГ – триглицеридыНП.

**Рисунок 3а–3в.** Распределение принимаемых статинов по МНН



**Рисунок 4.** Распределение принимаемых препаратов эзетимиба в зависимости от торгового наименования



## Эффективность терапии, популяция FAS (группа полного анализа)

В качестве первичной конечной точки эффективности оценивалась частота достижения целевых уровней ХС ЛНП на момент включения в исследование. Целевого уровня ХС ЛНП в группе монотерапии достигли 22,4 % (56/250) пациентов [95% ДИ 17,4–28,1] против 28,8 % (216/750) [95% ДИ 25,6–32,2] в группе комбинированной терапии (рис. 5). Различия между группами по частоте достижения целевого уровня ХС ЛНП достигли уровня статистической значимости: ОР 0,714 (0,499–1,009),  $p = 0,049$ . Таким образом, добавление эзетимиба к терапии статинами повышает вероятность достижения целевых уровней ХС ЛНП на 29% (отношение шансов (ОШ) 0,7139 (0,4998–1,0091),  $p = 0,0493$ ).

### ХС ЛНП

На фоне терапии значение ХС ЛНП снизилось на  $-1,10 \pm 1,04$  ммоль/л (изменение на  $-27,5 \pm 28,5\%$  от исходного) в группе монотерапии статинами и на  $-1,55 \pm 1,17$  ммоль/л (изменение на  $-38,2 \pm 25,6\%$  от исходного) в группе комбинированной терапии,  $p < 0,001$ .

### ОХС

Снижение уровня ОХС составило  $-1,25 \pm 1,12$  ммоль/л (изменение на  $-20,4 \pm 19,0\%$  от исходного) в группе монотерапии и на  $-1,76 \pm 1,27$  ммоль/л (на  $-27,7 \pm 18,0\%$  в группе комбинированной терапии;  $p < 0,001$ ).

### ХС ЛВП

На фоне терапии незначительно увеличилось значение ХС ЛВП на  $0,020 \pm 0,376$  ммоль/л в группе монотерапии статинами ( $+5,0 \pm 33,1\%$  от исходного уровня), и на  $0,036 \pm 0,397$  ммоль/л ( $+8,4 \pm 38,5\%$  от исходного уровня) в группе комбинированной терапии,  $p < 0,001$ .

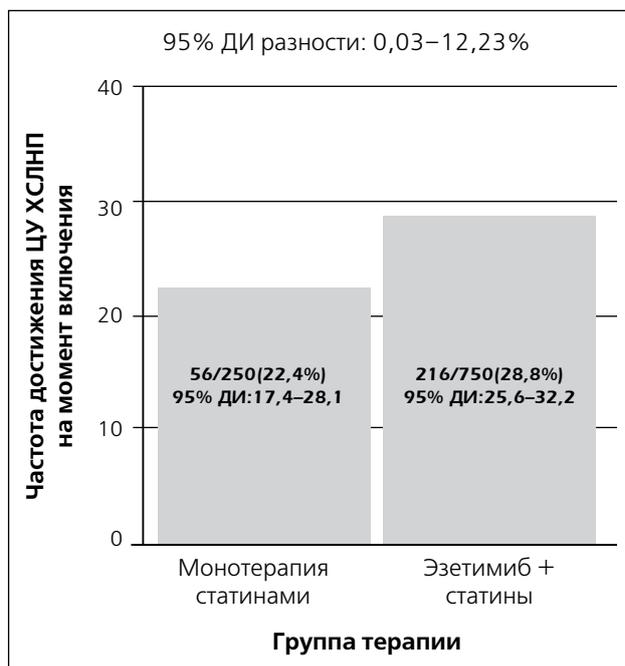
### ТГ

Уровень ТГ снизился по сравнению с исходным в обеих группах. Изменение составило  $-0,195 \pm 0,907$  ммоль/л ( $-0,1 \pm 61,0\%$  от исходного уровня) в группе монотерапии статинами и  $-0,424 \pm 1,559$  ммоль/л ( $-13,9 \pm 44,6\%$  от исходного уровня) – в группе комбинированной терапии статин+эзетимиб ( $p < 0,001$ ) (рис. 6, 7).

Достижение целевого уровня ХС ЛНП в подгруппах пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска

При проведении анализа в подгруппах в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска и уровня интенсивности статинотерапии было установлено, что среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, получающих статинотерапию высокой интенсивности, достижение целевых уровней ХС ЛНП было выше в группе пациентов,

**Рисунок 5.** Частота достижения целевых уровней ХС ЛНП (ммоль/л), ДИ – доверительный интервал.



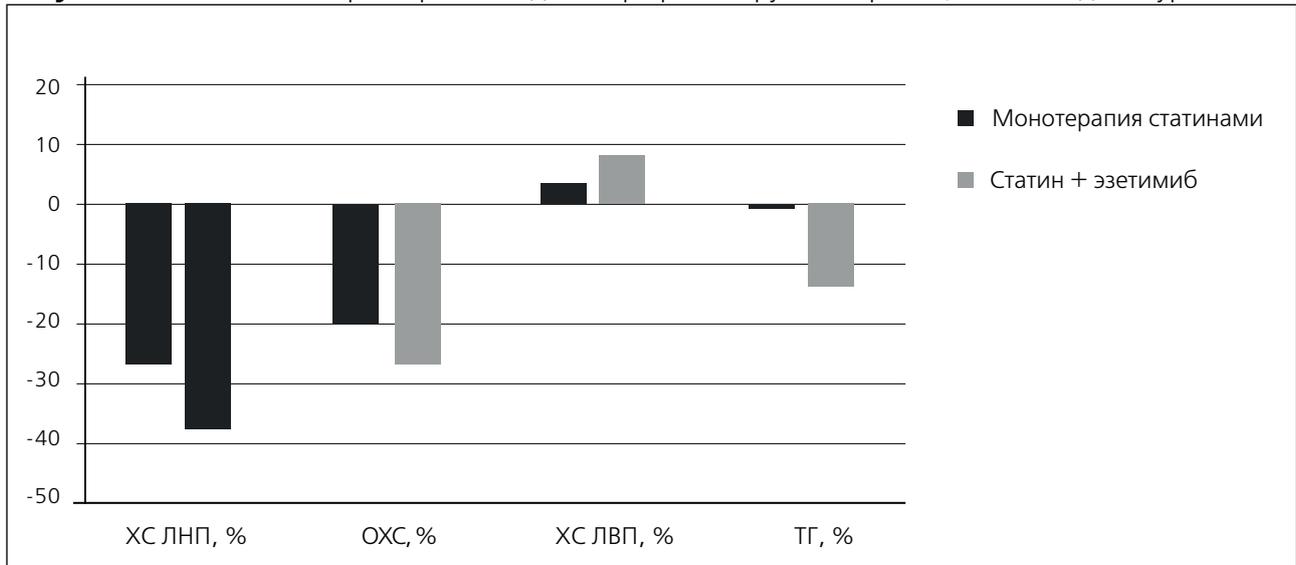
получавших эзетимиб и статины – 32%, тогда как в группе монотерапии статинами – 25% ( $p=0,492$ ), а в подгруппе пациентов очень высокого риска – соответственно 24% и 16% ( $p=0,059$ ). Также более частое достижение целевых уровней отмечено в подгруппе пациентов очень высокого риска, получавших статины умеренной интенсивности: 33% в группе эзетимиб + статины, 15% – в группе монотерапии статинами ( $p=0,035$ ). В остальных подгруппах такой закономерности не выявлено в связи с небольшой численностью подгрупп (табл. 3).

### Безопасность терапии

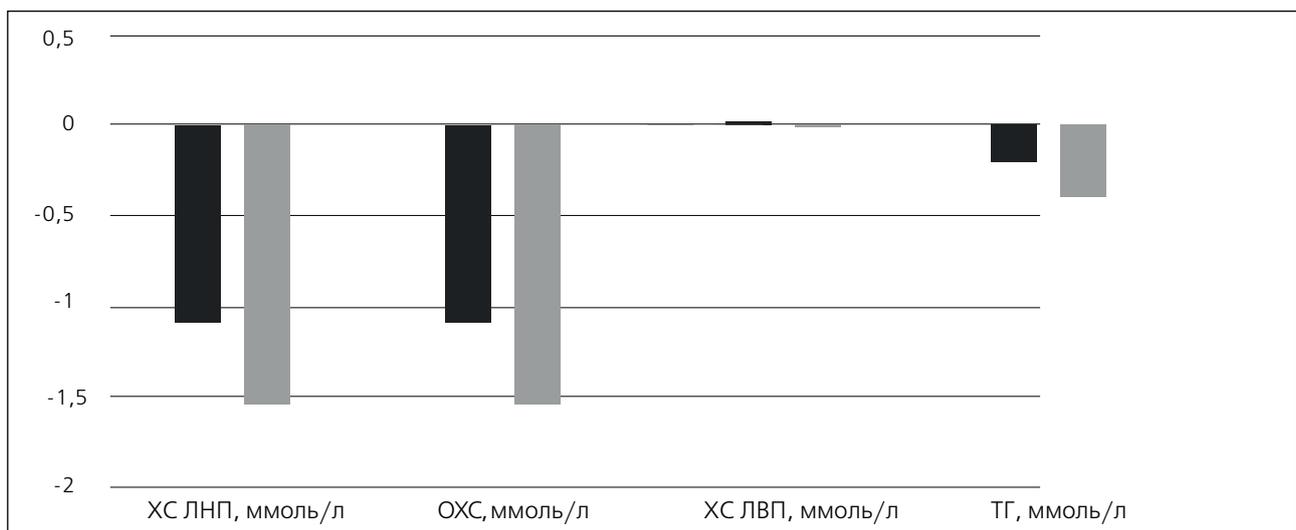
В ходе исследования было зарегистрировано 17 нежелательных явлений (НЯ) у 16/1000 (1,6%) пациентов. Из них 2 (33%) в группе монотерапии и 6 (55%) в группе комбинированной терапии имели легкую степень. 3 (50%) НЯ в первой группе и 4 (36%) НЯ во второй группе были средней тяжести. По одному тяжелому НЯ было зарегистрировано в обеих группах: соответственно 1 (17%) и 1 (9%).

Согласно протоколу, были выделены НЯ особого интереса – НЯ, характеризующие повреждения печени или мышечной ткани и крупные сердечно-сосудистые события. Не было статистически значимых различий между группами по частоте нарушений со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани (соответственно 0 (0%) и 3 (0,4%), нарушений со стороны печени и желчевыводящих путей (соответственно 1 (0,4%) и 2

**Рисунок 6.** Изменение параметров липидного профиля в группах терапии, % от исходного уровня



**Рисунок 7.** Изменение параметров липидного профиля в группах терапии, ммоль/л, по сравнению с исходным уровнем



**Таблица 3.** Достижение целевых уровней в подгруппах

Группа сердечно-сосудистого риска	Интенсивность статинотерапии	Монотерапия статинами	Эзетимиб + статины	p	Δ (разница между группами)
		%	%		
Высокий риск	Высокая	25	32	0,492	7%
	Умеренная	33	26	0,394	-7%
Очень высокий риск	Высокая	16	24	0,059	8%
	Умеренная	15	33	0,035	18%
Экстремальный риск	Высокая	14	6	0,488	-8%
	Умеренная	Нет данных			

(0,3%), необходимости в проведении процедур реваскуляризации (соответственно 2 (0,8%) и 3 (0,4%), нарушений со стороны сердца – нестабильной стенокардии (соответственно 1 (0,4%)

и 1 (0,1%), а также нарушений со стороны нервной системы – ишемического инсульта (соответственно 1 (0,4%) и 0 (0%).

## Обсуждение результатов

Среди медикаментозных методов коррекции гиперхолестеринемии в современных российских и международных клинических рекомендациях первое место отводится статинам как наиболее изученному классу препаратов [1]. Несмотря на высокую эффективность использования статинов для коррекции гиперлипидемий, эффект терапии не всегда оказывается достаточным, так, в исследовании DYSIS достижение целевого уровня ХС-ЛНП не превышало 12,2% [2]. По результатам недавно завершеного европейского эпидемиологического исследования DA VINCI [3], при монотерапии статинами целевых уровней ХС ЛНП достигают лишь 14 – 22% пациентов, а при комбинированной терапии эзетимибом и статинами – 37%.

Эффективность в отношении показателей липидного обмена, переносимость и безопасность эзетимиба при назначении как в режиме монотерапии, так и в комбинации со статинами, включая фиксированную комбинацию симвастатин 10–80 мг + эзетимиб 10 мг, хорошо изучены в исследованиях III и IV фазы [6–11]. Снижение уровня ХС ЛНП в группе пациентов, получавших эзетимиб + симвастатин, варьировало в диапазоне от 44 до 57 %; ТГ – от 20 до 28 %; повышение уровня ХС ЛВП – от 8 до 11 %. При комбинированной терапии эзетимибом и аторвастатином в дозе 10 мг снижение уровня ХС ЛНП составило 53 % (сопоставимо с эффектом от монотерапии аторвастатином в дозе 80 мг – 54 %) [7]. В исследовании EXPLORER добавление эзетимиба к терапии розувастатином в дозе 40 мг позволило добиться снижения уровня ХС ЛНП на 69,8 % (по сравнению со снижением уровня ХС ЛНП на 57,1 % в группе, получавшей розувастатин 40 мг) [8]. В ряде исследований эзетимиб добавлялся к текущей терапии статинами, например, в работе Gagner C. с соавт. [5]. В этом исследовании при назначении эзетимиба в дополнение к текущей терапии статинами через 6 недель отмечалось дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 25,1 %, в то время как у больных на фоне приема плацебо и продолжения терапии статинами снижение составляло всего 3,7 %. Изменения уровня ТГ и ХС ЛВП были небольшими и составили +14 % и +2,5 % (группа статин + эзетимиб) и +2,9 % и +1 % (статин + плацебо) соответственно. Таким образом, комбинированная терапия статинами и эзетимибом обеспечивает дополнительное снижение ХС ЛНП на 18–25 % и существенно увеличивает число больных, достигающих целевых уровней ХС ЛНП. Добавление к статину эзетимиба позволяет не только дополнительно снизить уровень ХС ЛНП на 13–25% [4, 5], но и снизить на 6,4% риск сердечно-сосудистой смерти и осложнений, как было показано в исследовании IMPROVE-IT (The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [11].

В настоящем исследовании УНИСОН было продемонстрировано, что пациенты, принимающие

комбинированную терапию, значительно чаще достигали целевых уровней липидов – 28,8 % против 22,4 % в группе монотерапии, а уровень ХС ЛНП более значительно снизился в группе комбинированной терапии –  $1,55 \pm 1,17$  против  $-1,10 \pm 1,04$  ммоль/л. По отношению к исходным значениям снижение ХС ЛНП составило (среднее арифметическое  $\pm$  СО, медиана, разброс)  $-38,2 \pm 25,6\%$ ,  $-43,4$  от  $-56,1$  до  $-24,3$  против  $-27,5 \pm 28,5\%$ ,  $-29,8$  от  $-49,3$  до  $-11,5\%$ , различия между группами были статистически значимыми.

Полученные результаты согласуются с данными 8-недельного, двойного слепого, многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования III фазы (I-ROSETTE). Среднее изменение уровня ХС ЛНП во всех группах комбинированной терапии розувастатин+эзетимиб составило более 50%. Число пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛНП на 8-й неделе, было значительно больше в группе эзетимиба+розувастатина (180 [92,3%] из 195 пациентов), чем в группе монотерапии розувастатином (155 [79,9%] из 194 пациентов) ( $p < 0,001$ ) [12].

В более раннем плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности эзетимиба в комбинации с симвастатином у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, было показано снижение ХС ЛНП ( $p < 0,01$ ) и ТГ ( $p < 0,01$ ) по сравнению с монотерапией симвастатином в течение 12 недель [6]. Пациенты были распределены в одну из групп: эзетимиб 10 мг; симвастатин 10, 20, 40 или 80 мг; эзетимиб 10 мг плюс симвастатин 10, 20, 40 или 80 мг; или плацебо. Эзетимиб + симвастатин (объединенные данные) обеспечили суммарное ХС ЛНП на 13,8%, увеличение ХС ЛВП на 2,4% и снижение ТГ на 7,5% по сравнению с объединенными данными монотерапии симвастатином. Одновременное применение эзетимиба и симвастатина обеспечило снижение уровня ХС ЛНП на 44–57%, снижение ТГ на 20–28% и увеличение ХС ЛВП на 8–11% в зависимости от дозы симвастатина.

Комбинированная гиполипидемическая терапия статинами и эзетимибом в последнее время все более широко применяется в клинической практике [13–14], как у пациентов молодого и среднего, так и у пациентов пожилого возраста [15]. Наряду с непосредственным влиянием на липиды сыворотки крови, в экспериментальных и клинических исследованиях эзетимиба получены свидетельства плеiotропных эффектов, что может положительно влиять на течение атеросклеротических заболеваний [16]. Более широкое применение эзетимиба в комбинации со статинами было также рекомендовано Советом экспертов, прошедшим в 2019 году [17].

Одним из наиболее назначаемых препаратов эзетимиба в данном исследовании был генерический препарат Отрио производства Российской компании АО «АКРИХИН». Отрио – первый генерик эзетимиба на российском фармацевти-

ческом рынке, биоэквивалентность которого была подтверждена в клиническом исследовании [18]. Добавление Отрио к любому статину позволит более эффективно достигать целевых уровней ХС-ЛНП. Преимуществом этого препарата является возможность присоединить его к терапии любым статином.

### Ограничения исследования

Поскольку исследование УНИСОН спланировано как наблюдательное ретроспективное исследование, его дизайн имеет ряд ограничений. В частности, поскольку анализировались ретроспективные данные из карт пациентов, закономерно отсутствовал контроль приверженности пациентов к терапии, кроме того, у ряда пациентов отмечались неоптимальные стартовые дозы препаратов статинного ряда, которые не были своевременно скорректированы. Выборка 1000 пациентов не позволила достигнуть статистической мощности по ряду показателей дополнительного анализа. Надо отметить, что в настоящем исследовании критерии включения допускали возможность включать пациентов преимущественно по факту приема терапии, а также не анализировалась комплаентность в анамнезе, при этом пациенты уже принимали терапию статинами (критерий включения – начало терапии до 2 лет до исследования). В то же время большинство проведенных исследований, как правило, проводились у пациентов с высоким или очень высоким риском, использовалась рандомизация и тщательное наблюдение за пациентом в ходе исследования, что, несомненно, повышает приверженность и эффективность терапии. В связи с этим, большой интерес представляет реальное положение дел в широкой клинической практике, которое хорошо характеризует данное исследование. По результатам проведенного исследования УНИСОН подтверждается довольно низкая частота достижения целевых уровней ХС ЛНП у пациентов высокого, очень высокого и экстремального риска. В исследовании продемонстрирована более высокая эффективность комбинированной терапии статинами и эзетимибом по сравнению с монотерапией статинами, которая позволяет достигать целевых уровней ХС ЛНП у большего числа пациентов. Эти выводы и дополнительный анализ, который продемонстрировал, что добавление эзетимиба как к высокоинтенсивной терапии статинами, так и к терапии статинами умеренной интенсивности, позволило достичь достоверных результатов достижения целевых уровней липидов, динамики и относительного процента снижения ХС ЛНП. Комбинированная терапия была более эффективна при назначении пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Следует также отметить, что добавление эзетимиба к терапии не повышало риска возникновения нежелательных реакций (% НР был одинаков в обеих группах).

### Заключение

УНИСОН – это первое крупномасштабное исследование применения эзетимиба в реальной клинической практике в Российской Федерации и первое российское исследование, посвященное анализу достижения новых целевых уровней ХС ЛНП согласно клиническим рекомендациям «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 2020 года. В результате многоцентрового ретроспективного наблюдательного исследования сравнительной эффективности и безопасности монотерапии статинами и комбинации статинов с эзетимибом в рамках первичной и вторичной профилактики ССЗ установлено, что в условиях реальной клинической практики потенциал терапии статинами используются недостаточно: достижение целевых уровней ХС-ЛНП в группе монотерапии статинами составило лишь 22,4%. Однако в ряде проведенных исследований эффективность монотерапии статинами достигала 33,7-58% [19]. Поэтому, у большинства пациентов высокого и очень высокого СС риска необходимо тщательно подходить к подбору дозы статинов, стремясь к назначению максимально-переносимой дозировки, и затем переходить на следующие ступени гиполипидемической терапии, в частности, добавлять эзетимиб и другие гиполипидемические препараты. Большинство пациентов в исследовании УНИСОН получали препарат Отрио (МНН – Эзетимиб, АО «АКРИХИН»). В отличие от фиксированных комбинаций статинов и эзетимиба, которые представлены на российском рынке препаратами розувастатина и эзетимиба, преимуществом препарата Отрио является возможность присоединить его к терапии любым статином в любой дозе. Комбинированная терапия статинами с эзетимибом сопровождается более частым достижением целевых уровней ХС ЛНП, чем монотерапия статинами за счет более выраженного снижения уровня ХС ЛНП, при хорошей переносимости и без увеличения частоты развития нежелательных явлений. Добавление эзетимиба к терапии статинами дополнительно снижает ХС ЛНП на 11% и повышает вероятность достижения целевых уровней ХС ЛНП на 1/3.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов – исследование проведено при поддержке компании АО «АКРИХИН».

### Conflict of interests

Conflict of interest – study conducted with the support of JSC "AKRIKHIN"

## Благодарности

Авторы выражают благодарность Национальному обществу по изучению атеросклероза.

## Thanks

The authors are grateful to the National Society for the Study of Atherosclerosis.

## Список литературы / References

1. [National Society for the Study of Atherosclerosis. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian Recommendations VII revision, 2020 (in Russian) Национальное общество по изучению атеросклероза. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр, 2020.] URL: [http://cardioeur.asia/media/files/clinical\\_recommendations/Diagnosis\\_and\\_correction\\_of\\_lipid\\_metabolism\\_disorders\\_for\\_the\\_prevention\\_and\\_treatment\\_of\\_atherosclerosis.pdf](http://cardioeur.asia/media/files/clinical_recommendations/Diagnosis_and_correction_of_lipid_metabolism_disorders_for_the_prevention_and_treatment_of_atherosclerosis.pdf) (accessed: 07.02.2021).
2. [Oganov R. G., Kukharchuk V. V., Arutyunov G. P. et al. Persistent violations of lipid spectrum parameters in patients with dyslipidemia receiving statins in real clinical practice in the Russian Federation (the Russian part of the DYSIS study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012;11(4) 1-10 (in Russian)] Оганов Р. Г., Кухарчук В. В., Арутюнов Г. П. и соавт. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012;11(4) 1-10
3. Kausik K. Ray, Bart Molemans, W. Marieke Schoonen EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2020 Aug 28. doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047
4. Ballantyne CM, et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination with Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the Explorer Study. *Am J Cardiol*. 2007;99:673-680.
5. Gagne C et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Added to Ongoing Statin Therapy for Treatment of Patients With Hypercholesterolemia *Am J Cardiol* 2002;90:1084-1091
6. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(12):2125-34. PMID: 12505224
7. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia: A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Circulation*. 2003;107(19):2409-15. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8
8. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study). *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(5):673-80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022
9. Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, Brady WE, Gazzara RA, Tomassini JE et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/ simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(10):2041-53. DOI: 10.1185/030079906X132721
10. Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(7):1123-30. DOI: 10.1185/030079905X50642
11. Cannon CP Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes *N Engl J Med* 2015;372:2387-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
12. Soon JunHong et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clinical Therapeutics* 2018 Vol.40 (2) 226-241
13. [Gurevich V.S. The place of ezetimibe in optimal lipid-lowering therapy: agreed positions and debatable issues. *breast cancer. Medical review*.2019;6:11-16 (in Russian)] Гуревич В.С. Место эзетимиба в оптимальной гиполлипидемической терапии: согласованные позиции и дискуссионные вопросы. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;6:11-16
14. [Gurevich V.S. Combined lipid-lowering therapy in the recommendations of the European Society of Cardiology and the European Society of Atherosclerosis (ECS/EAS) 2019: the place of ezetimibe. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190728 (in Russian)] Гуревич В.С. Комбинированная гиполлипидемическая терапия в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ECS/EAS) 2019 г.: место эзетимиба. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190728
15. [Shaposhnik I. I., Genkel V. V., Salashenko A. O. Combined lipid-lowering therapy in elderly and senile patients. *Cardiology*. 2020;60(7):1-8 (in Russian)] Шапошник И. И., Генкель В. В., Салашенко А. О. Комбинированная гиполлипидемическая терапия у пациентов пожилого и старческого возраста. *Кардиология*. 2020;60(7):1-8
16. [Shaposhnik I. I., Genkel V. V. Pleiotropic effects of ezetimibe. *Cardiology*. 2019;59(12S):12-17(in Russian)] Шапошник И. И., Генкель В. В. Плейотропные эффекты эзетимиба. *Кардиология*. 2019;59(12S):12-17
17. [Susekov A.V., Kobalava Zh. D., Gurevich V. S., Galyavich A. S., Kaminsky A. I., Kashtalap V. V., Mareev V. Yu., Shaposhnik I. I. Possibilities of clinical use of ezetimibe Otrio (AKRIKHIN JSC, Russia) in patients with high and very high cardiovascular risk who have not reached target values of lipid metabolism indicators. Conclusion of the Expert Council. *Cardiology*. 2019;59(5S):47-57 (in Russian)] Сусеков А. В., Кобалава Ж. Д., Гуревич В. С., Галаявич А. С., Каминский А. И., Кауталан В. В., Мареев В. Ю., Шапошник И. И. Возможности клинического применения

препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. Кардиология. 2019;59(5S):47-57

18. [Tolkacheva V.V., Malaya I.P., Bagmanova N.H., Kobalava J.D. Study of bioequivalence of ezetimibe preparations in healthy volunteers after a single intake on an empty stomach. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (1): DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205(in Russian).] Толкачева В.В., Малая И.П., Багманова Н.Х., Кобалава Ж.Д. Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (1): DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205
19. [Kotovskaya Yu.V., Yererlanova E.A. Achieving the target level of low-density lipoprotein cholesterol: modern possibilities. *breast cancer. Medical review*. 2019;3(10(1)):45-48 (in Russian).] Котовская Ю.В., Ерусланова Е.А. Достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности: современные возможности. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(10(1)):45-48.

## Приложение

### Исследователи и исследовательские центры

**Ежов Марат Владиславович**, Бурдейная Анна Львовна ФГБУ «НМИЦ кардиологии им ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

**Сергиенко Игорь Владимирович**, Львовна ФГБУ «НМИЦ кардиологии им ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ», 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

**Гуревич Виктор Савельевич**, ФГБУ «СЗОНКЦ им Л.Г. Соколова ФМБА России» 194291, г. Санкт-Петербург, пр-кт Культуры, д. 4

**Зафираки Виталий Константинович**, ООО ЦЭН ЮГ 350004, г. Краснодар, мкр. Западный, ул. Передерия, д. 64

**Баров Павел Алексеевич**, Кардиологический 432071, г. Ульяновск, ул. Крымова, д. 16 А

**Цыганкова Оксана Васильевна**, НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН 630089, г. Новосибирск, пр-кт Академика Лаврентьева, д. 10

**Цыпленкова Екатерина Андреевна**, КОГБУЗ «Северная клиническая больница скорой медицинской помощи» 610011, г. Киров, ул. Свердлова, д. 4

**Приходько Екатерина Петровна**, БУЗОО «ККД» 644024, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 41

**Виноградова Надежда Георгиевна**, ГБУЗ НО «Городская Клиническая Больница №38» 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22

**Идиятуллина Венера Рифкатовна**, ГАУЗ "ГКБ№7" 420103, г. Казань, ул. Чуйкова, д. 54 Вырупаева Екатерина Викторовна, ГБУЗ "ИОКБ" 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100

**Савченко Марина Владимировна**, БУЗОО «ККД» 644024, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 41

**Юхина Юлия Евгеньевна**, БУЗОО «ККД» 644024, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 41

**Калиновская Александра Александровна**, ООО "МЦ "Семейный доктор" 455034, г. Магнитогорск, ул. Доменчиков, д. 11, Тимошенко Елена Сергеевна, ГБУЗ НО "ГКБ №5" 603005, Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34 г.

**Некрасов Алексей Анатольевич**, ГБУЗ НО «ГКБ №5» 603005, Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34 г.

**Ткачева Ольга Николаевна**, ОСП РГНКЦ 129226, г. Москва, 1-я ул. Леонова, д. 16

**Дупляков Дмитрий Викторович**, ГБУЗ "СОККД им. В.П. Полякова" 443070, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43

**Кашталап Василий Васильевич**, НИИ "КПССЗ" 650002, Кемеровская область -Кузбасс, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6

**Синицына Ирина Ивановна**, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

**Шугушев Заур Хасанович**, ЧУЗ "ЦКБ "РЖД-Медицина" 129128, г. Москва, ул. Будаевская, д. 2

**Болдуева Светлана Афанасьевна**, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

- Кулибаба Елена Викторовна**, ГБУЗ ВО «ГБ №4 г. Владимира» 600020, г. Владимир, ул. Каманина, д. 23
- Калинина Вера Леонидовна**, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54
- Корнева Виктория Алексеевна**, ГБУЗ «БСМП» 185031, Республика Карелия, г. Петрозаводск, ул. Кирова, д. 40
- Колесниченко Мария Георгиевна**, ООО «Веракс-Мед» 195267, г. Санкт-Петербург, ул. Ушинского, д. 2, к. 1, пом. 20Н
- Ершова Александра Игоревна**, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 101000, г. Москва, пер. Петро-веригский, д. 10, стр. 3
- Васильев Сергей Владимирович**, ООО «Неболит» 119296, г. Москва, Ленинский пр-кт, д. 6б
- Смоленская Ольга Георгиевна**, ФГБОУ ВО "УГМУ" Минздрава России 620028, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
- Гурова Наталья Евгеньевна**, ГБУЗ ВО «ГБ №4 г. Владимира» 600020, г. Владимир, ул. Каманина, д. 23
- Тимофеева Елена Сергеевна**, ГБУЗ ВО «ГБ №4 г. Владимира» 600020, г. Владимир, ул. Каманина, д. 23
- Аникеев Вадим Алексеевич**, ООО «Семейный доктор» 455044, г. Магнитогорск, пр-кт Ленина, д. 88, к. 2
- Зорина Елена Николаевна**, КОГБУЗ «Северная кб скорой медицинской помощи» 610011, г. Киров, ул. Свердлова, д. 4
- Ноговицына Анна Сергеевна**, ГУЗ «Липецкая Горполиклиника №7» 398004, г. Липецк, ул. им. Генерала Меркулова, д. 34
- Нестерова Екатерина Александровна**, ГУЗ «Липецкая Горполиклиника №7» 398004, г. Липецк, ул. им. Генерала Меркулова, д. 34
- Горячева Анна Андреевна**, ГУЗ «Липецкая Горполиклиника №7» 398004, г. Липецк, ул. им. Генерала Меркулова, д. 34
- Мазалов Константин Викторович**, ООО «ДаВинчи- НН» 603022, г. Нижний Новгород, ул. Тимирязева, д. 43, пом. 12
- Мазалова Марина Евгеньевна**, ООО «ДаВинчи- НН» 603022, г. Нижний Новгород, ул. Тимирязева, д. 43, пом. 12
- Крюкова Ольга Анатольевна**, ФГБУ «СЗОНКЦ им Л.Г. Соколова ФМБА России» 194291, г. Санкт-Петербург, пр-кт Культуры, д. 4
- Подольная Светлана Павловна**, БУЗОО «ККД» 644024, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 41
- Опалинская Ирина Владимировна**, ФГБОУ ВО "ЧГУ им. И.Н. Ульянова" 428015, г. Чебоксары, Московский пр-кт, д. 45
- Сафина Алия Хамзиевна**, ГАУЗ «ГКБ№7» 420103, г. Казань, ул. Чуйкова, д. 54
- Воробьев Иван Викторович**, ГБУЗ ВО «ГБ №4 г. Владимира» 600020, г. Владимир, ул. Каманина, д. 23
- Муха Наталья Вячеславовна**, ФГБОУ ВО "ЧГМА" Минздрава России 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39А
- Рожкова Елена Александровна**, КОГБУЗ «Северная КБ скорой медицинской помощи» 610011, г. Киров, ул. Свердлова, д. 4
- Рябова Юлия Владимировна**, КОГБУЗ «Северная КБ скорой медицинской помощи» 610011, г. Киров, ул. Свердлова, д. 4
- Наймушина Надежда Сергеевна**, КОГБУЗ «Северная КБ скорой медицинской помощи» 610011, г. Киров, ул. Свердлова, д. 4
- Разина Юлия Павловна**, КОГБУЗ «Северная КБ скорой медицинской помощи» 610011, г. Киров, ул. Свердлова, д. 4



# Изучение рентгеноморфологических особенностей ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом различной локализации

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0004

© Аникина А.В.<sup>1</sup>, Щербакова Л.В.<sup>1</sup>, Амелин М.Е.<sup>2</sup>, Рагино Ю.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), г. Новосибирск,

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, г. Новосибирск

Для цитирования: Аникина Анастасия Викторовна – ORCID 0000-0002-9086-6291, Щербакова Лилия Валерьевна – ORCID 0000-0001-9270-9188, Амелин Михаил Евгеньевич – ORCID 0000-0002-5933-6479, Рагино Юлия Игоревна – ORCID. Изучение рентгеноморфологических особенностей ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом различной локализации. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022;4(49):39–45. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0004

## Абстракт

Результаты литературных данных подчеркивают необходимость наблюдения и объединения данных для оценки прогностической ценности наличия ксантом для развития атеросклеротического процесса. Исследования с использованием КТ-ангиографии позволяют предположить, что ксантомы могут быть значимым маркером повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний.

**Цель работы:** изучить методом мультиспиральной компьютерной томографии рентгеноморфологические особенности ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом различной локализации.

**Материалы и методы.** Основную группу исследования составили 90 мужчин в возрасте 50–68 лет, имеющих по данным мультиспиральной компьютерной томографии атеросклероз сосудистой стенки хотя бы 1 локализации. В контрольную группу были включены мужчины, сопоставимые по возрасту, у которых, по данным инструментальных методов диагностики, атеросклеротического поражения выявлено не было (n = 40 мужчин).

Основная группа исследования была разделена на 2 подгруппы. Первая – пациенты с мультифокальным атеросклерозом различных локализаций, подтвержденным данными компьютерной томографии (n = 56 мужчин). Вторая – пациенты с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий (n = 34 мужчины).

**Результаты.** Выявлено, что уровни общего холестерина крови (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), триглицеридов были выше у мужчин с мультифокальным атеросклерозом, чем в группе с изолированным поражением брахиоцефальных артерий в 1,1 раз; 1,3 раза; 1,4 раза соответственно. У мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов площадь сечения и плотность ахиллова сухожилия были выше в 1,1 раз, чем у мужчин с изолированным атеросклеротическим поражением.

Выявлено, что уровень в крови ОХС, ХС-ЛНП был выше, а уровень ХС-ЛВП ниже, у лиц изолированным атеросклерозом каротидного бассейна, чем у мужчин без атеросклероза в 1,1 раз.

**Заключение.** Пациенты с более высокими показателями общего холестерина крови, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, более низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и распространенным атеросклерозом артериальной стенки имели большую площадь сечения сухожилия и плотность ткани сухожилия в сравнении с остальными пациентами.

**Ключевые слова:** атеросклероз, дислипидемия, ксантоматоз, компьютерная томография.

## Study of the X-ray morphological features of the Achilles tendon in men with atherosclerosis of various localization

A.V. Anikina<sup>1</sup>, L.V. Shcherbakova<sup>1</sup>, M.E. Amelin<sup>2</sup>, Yu.I. Ragino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a federal publicly funded scientific institution «The Federal research center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences» (IIPM – a branch of the IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia.

<sup>2</sup>Novosibirsk Federal Neurosurgical Center

### Abstract

The results of the literature data emphasize the need to observe and combine data to assess the prognostic value of the xanthuspresence for the development of the atherosclerotic process. Studies using CT angiography suggest that xanthomas may be a significant marker of cardiovascular diseasesincreased risk.

**Objective:** to study the X-ray morphological features of the Achilles tendon in men with atherosclerosis of various localization by multispiral computed tomography.

**Materials and methods.** The main group of the study consisted of 90 men aged 50-68 years who, according to multispiral computed tomography, had atherosclerosis of the vascular wall of at least one localization. The control group included men of comparable age, in whom, according to instrumental diagnostic methods, no atherosclerotic lesion was detected (n=40 men).

The main study group was divided into 2 subgroups. The first group consisted of patients with multifocal atherosclerosis of various localizations, confirmed by computed tomography data (n=56 men). The second group consisted of patients with isolated atherosclerotic lesions of the carotid arteries (n=34 men).

**Results.** It was revealed that the levels of total blood cholesterol (TCH), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides were higher in men with extensiveatherosclerosis than in the group with isolated brachiocephalic artery lesion 1.1 times; 1.3 times; 1.4 times respectively. In men with multifocal atherosclerotic vascular lesion, the cross-sectional area and density of the Achilles tendon were 1.1 times higher than in men with isolated atherosclerotic lesion.

It was revealed that the blood level of TCH, LDL-C was higher, and the level of HDL-C was lower in individuals with isolated atherosclerosis of the carotid arteries than in men without atherosclerosis by 1.1 times.

**Conclusion.** Patients with higher levels of total blood cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, lower levels of high-density lipoprotein cholesterol and extensivearterial wall atherosclerosis had a larger tendon cross-sectional area and tendon tissue density compared to other patients.

**Keywords:** atherosclerosis, dyslipidemia, xanthomatosis, computed tomography.

## Введение

Заболевания опорно-двигательного аппарата, сопровождающиеся болевым синдромом, широко распространены. Выяснение причины болевого синдрома часто затруднено из-за большого количества возможных нарушений и схожей клинической картины. В некоторых случаях причиной болевого синдрома в области сухожилия могут быть травма, воспаление, или инородное тело. Однако при изучении самопроизвольной микротравматизации ахиллова сухожилия часто встречались признаки инфаркта, причем как при кальцифицирующей тендинопатии, так и при тенолипomatозе. Тенолипomatоз встречался в одной трети случаев самопроизвольного разрыва сухожилия. Несмотря на то, что было проведено много клинических исследований, в литературе мало внимания уделяют наличию включений липидов в ткани сухожилия[1].

Нормальное сухожилие состоит из трехмерной сети плотных коллагеновых волокон. В ранней фазе тенолипomatоза пучки сухожилий остаются интактными, а липидные клетки располагаются глубоко и отдельными группами в межпучковом пространстве. Предполагается, что при развитии тенолипomatоза нормальная сеть волокон исчезает, и пучки волокон становятся тоньше. Наличие липидных клеток выявлялось как в пораженных участках, так и в нормальных участках сухожилия. Таким образом, липоциты нарушают непрерывность сухожильных пучков и уменьшают прочность сухожилия[2].

Предыдущие данные показали, что накопление холестерина приводит к менее однородному размеру и выравниванию коллагеновых волокон, что сопровождается воспалением и травмой при более низких нагрузках на сухожилие[2].

Клинические проявления накопления липидов в сухожилиях человека – сухожильная ксантома

и представляет собой наиболее часто наблюдаемую патологию сухожилия у пациентов с семейными дислипидемиями. Ксантомы представляют собой скопления макрофагов вокруг сухожилия. По сухому весу, ксантомы на 33% состоят из липидов и 24% коллагена. Липидный компонент состоит из 55% свободного холестерина, 28% сложных эфиров холестерина и 13% фосфолипидов [3]. Неэтерифицированный холестерин накапливается преимущественно во внеклеточном пространстве, тогда как этерифицированный холестерин накапливается как во вне, так и внутриклеточных пространствах в виде внутрицитоплазматических липидных вакуолей, лизосом и миелиновых фигур [4]. Липиды, обнаруженные в ксантомах, являются производным и из циркулирующей плазмы, а не синтезируются локально [5]. Было предположено, что попадая в кровоток, изначально немодифицированный ХС-ЛНП захватывается коллагеном и гликозаминогликанами сухожильного матрикса, после чего ХС-ЛНП окисляется местными факторами, продуцируемыми макрофаги. Затем макрофаги захватывают окисленные ХС-ЛНП, что приводит к накоплению нагруженных липидами макрофагов [6].

Лучевое исследование — неотъемлемая часть комплексного обследования лиц с семейной гиперхолестеринемией, а первичным и основным лучевым методом исследования ксантом сухожилий по праву считается стандартная рентгенография, в том числе за счет своей доступности, возможности применения в любых условиях и на всех этапах обследования. Критерием для постановки диагноза является толщина ахиллова сухожилия по данным рентгенографии голеностопного сустава в боковой проекции более 9мм [7].

Однако более информативным методом диагностики является рентгеновская компьютерная томография (КТ). КТ отличается высокой разрешающей способностью, точностью диагностики. Отдельным преимуществом КТ является возможность определения плотности и структуры ахиллова сухожилия. Еще более высокую скорость сканирования и разрешающую способность имеет мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), использование которой позволяет существенно сократить время исследований с последующим построением мультипланарных и трехмерных реконструкций для формирования пространственного представления форме и площади ахиллова сухожилия [8].

Цель исследования: изучить методом мультиспиральной компьютерной томографии рентгеноморфологические особенности ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом различной локализации и без атеросклероза.

## Материалы и методы

Основную группу исследования составили 90 мужчин в возрасте 50–68 лет, имеющих по данным мультиспиральной компьютерной томографии

атеросклероз сосудистой стенки хотя бы 1 локализации. В контрольную группу были включены мужчины, сопоставимые по возрасту, у которых, по данным инструментальных методов диагностики, атеросклеротического поражения выявлено не было (n=40 мужчин).

Основная группа исследования была разделена на 2 подгруппы. Первая — пациенты с мультифокальным атеросклерозом различных локализаций, подтвержденным данными компьютерной томографии (n=56 мужчин). Вторая — пациенты с изолированным атеросклеротическим поражением сонных артерий (n=34 мужчины).

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на выполнение процедур, связанных с проводимым исследованием (в том числе с применением контрастного препарата и лучевой нагрузкой). Исследование одобрено комитетом по этике НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (протокол 126от 29 ноября 2016 г.).

Наличие и распространенность атеросклероза оценивалась по данным томографии-ангиографии грудного отдела и/или брюшного отдела аорты и их ветвей с введением контрастного препарата Омнипак (концентрация йода 350 мг/мл) на компьютерном томографе Siemens Healthcare Somatom Definition AS (Германия) в соответствии со стандартным протоколом. Исследования коронарных артерий и артерий нижних конечностей не проводилось в связи с отсутствием клинических жалоб и высокой дозовой нагрузкой.

Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения рабочей станции томографа: для визуализации сосудов выполнялось построение мультипланарных и трехмерных реконструкций. Для подтверждения отсутствия изменений в других бассейнах выполнялось УЗИ-исследование сосудов в В-режиме с цветовым доплеровским картированием. Степень атеросклероза оценивали по (1) тяжести стеноза по шкале CADRADS 0-4 (минимальный <25%, легкий 25–50%, умеренный 50-70%, тяжелый >70%), (2) наличии смешанной бляшки (3) наличии точечных кальцификации в бляшке.

Оценка ахилловых сухожилий, их структуры, плотности, размеров проводилась по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Площадь сечения сухожилия определяли по формуле  $S(\text{мм}^2) = \text{сагиттальный размер} \cdot \text{поперечный размер} \cdot \pi$ . Оценивалась средняя площадь обоих сухожилий. Плотность ткани сухожилия в единицах Хаунсфилда измеряли в нескольких участках, оценивали среднее значение.

Статистическая обработка. Непрерывные переменные представлены в виде Me (медианы) и интерквартильного размаха (25%; 75%), сравнение в группах производилось с помощью критерия Манна-Уитни (в силу ненормального распределения показателей и небольшого количества наблюдений в подгруппах). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных

частот ( $n$  (%)); соотношение долей оценивалась с использованием теста  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки корреляционной связи

использовался критерий Спирмана. Для оценки изменения структуры ахиллова сухожилия, как зависимого показателя, была применена модель множественной линейной регрессии, где в качестве независимых переменных были взяты возраст, липидный спектр, кальций.

Уровень статистической значимости различий определялся при  $p < 0,05$ . Все анализы были выполнены с использованием SPSS 13.0

## Результаты

Из всей группы исследования, 34 человека были госпитализированы в сосудистое отделение для установки стента в 1 или обе внутренние сонные артерии, 53 человека жаловались на периодическую головную боль, головокружение. У 75 человек были эпизодические подъемы артериального давления, из них 17 человек имели 1/2 степень артериальной гипертензии и 58 человек – 3 степень. Все пациенты принимали антигипертензивные препараты. На момент исследования у 97 человек уровень холестерина был больше 5,0 ммоль/л, 16 человек принимали статины, в дозе 10–20 мг в сутки. Продолжительность приема варьировалась в пределах от года до 7 лет. Признаки наличия нарушения гликемии натощак

(повышение уровня глюкозы венозной крови натощак более 6,2 ммоль/л) выявлены у 15 человек. Лица с ишемическим инсультом давностью, менее полугода; ишемической болезнью сердца; острой и хронической почечной недостаточностью; онкологическими заболеваниями; эндокринными заболеваниями (включая сахарный диабет) были исключены из исследования.

При сравнении групп лиц с изолированным атеросклерозом каротидного бассейна и с распространенным атеросклерозом выявлено, что уровень общего холестерина крови был в 1,1 раз выше у мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов. У мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов уровень холестерина липопротеинов низкой плотности был выше в 1,3 раза, чем в группе изолированного атеросклероза сонных артерий. В группе с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов уровень триглицеридов был выше в 1,4 раза, чем во второй подгруппе.

У мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов площадь сечения сухожилия была в 1,1 раз больше, чем у мужчин с изолированным атеросклеротическим поражением каротидного бассейна. Плотность ахиллова сухожилия у мужчин с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов была выше в 1,1 раза, чем у мужчин с изолированным атеросклеротическим поражением (табл. 1).

**Таблица 1.** Основные показатели холестерина обмена, площади сечения сухожилия и плотности ахиллова сухожилия у лиц с атеросклеротическим поражением сосудов

Параметры	Подгруппа 1 (Распространенный атеросклероз) N = 56	Подгруппа 2 (Изолированный атеросклероз сонных артерий) N = 34	Группа контроля (3) N = 40	P 1-2	P 2-3
Возраст (лет)	64,5 (60,0; 73,75)	60,0 (59,0; 64,0)	63,5 (57,0; 68,75)	0,06	0,211
ОХС	6,3 (6,0; 6,8)	5,9 (5,5; 6,0)	5,2 (4,4; 5,6)	0,0001	0,0001
ХС-ЛПВП	1,0 (0,9; 1,3)	1,1 (0,8; 1,4)	1,2 (1,1; 1,6)	0,9	0,016
ХС-ЛНП	4,3 (3,5; 4,8)	3,3 (3,0; 3,8)	2,9 (2,33; 3,58)	0,001	0,007
Триглицериды	2,0 (1,6; 2,8)	1,4 (1,0; 1,9)	1,6 (1,43; 2,08)	0,01	0,074
Кальций	2,2 (2,1; 2,3)	2,3 (2,0; 2,3)	2,21 (2,13; 2,3)	0,9	0,378
Фосфор	1,2 (1,1; 1,2)	1,2 (1,1; 1,3)	1,18 (1,09; 1,3)	0,3	0,765
Средняя площадь сечения сухожилия	400,4 (339,9; 547,5)	350,7 (254,8; 396,1)	251,0 (231,8; 278,6)	0,004	0,488
Средняя плотность сухожилия	64,5 (56,25; 74,0)	58,0 (53,0; 63,5)	51,25 (46,0; 54,0)	0,005	0,467

Примечания: ОХС-общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, Са-кальций, Р-фосфор. Единицы измерения: ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛПВП, СА, Р-ммоль/л; средняя площадь сечения сухожилия-мм<sup>2</sup>; плотность-единиц Хаунсвилда; p-степень статистической значимости.

При сравнении групп лиц с изолированным атеросклерозом каротидного бассейна и без атеросклероза выявлено, что уровень общего холестерина крови был в 1,1 раз выше в группе с наличием атеросклероза. У мужчин с атеросклеротическим поражением сосудов уровень холестерина липопротеинов низкой плотности был выше в 1,1 раза, чем в группе контроля. В группе с атеросклеротическим поражением сосудов уровень холестерина липопротеинов высокой плотности был в 1,1 раз ниже, чем в группе контроля.

Достоверной разницы в данных площади сечения сухожилия и плотности сухожилия пациентов

группы с изолированным атеросклерозом каротидного бассейна и группы контроля выявлено не было, однако можно говорить о тенденции в отношении более выраженных изменений ахиллова сухожилия у мужчин с изолированным атеросклерозом каротидных артерий (табл. 1).

Проведенный далее корреляционный анализ, показал наличие связи между увеличением площади сечения сухожилия и изменением уровня кальция крови. Для оценки этого факта была создана модель линейного регрессионного анализа (табл. 2).

**Таблица 2.** Факторы, влияющие на увеличение площади сечения ахиллова сухожилия

Показатели	B	Std.Error	95% Confidence interval for B		P
Возраст	2,1	1,8	-4,2	3,3	0,795
Общий холестерин	65,8	29,3	6,3	125,4	0,031
ХС-ЛПВП	54,0	44,9	-37,2	145,2	0,237
ИМТ	4,1	2,9	-1,8	10,1	0,167
Ca	-174,7	99,6	-377,0	27,7	0,08

Примечания: ОХС-общий холестерин, ИМТ-индекс массы тела, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, Са-кальций, Единицы измерения: ОХС, ХС-ЛПВП, Са – ммоль/л; р-степень статистической значимости, В-коэффициент регрессии, Std. Error-стандартная ошибка, 95% Confidence interval for B-доверительный интервал.

Проведенный многофакторный линейный регрессионный анализ показал, что площадь сечения сухожилия прямо ассоциирована с уровнем общего холестерина крови ( $B=65,8$ ,  $p=0,031$ ) и имеет тенденцию к увеличению со снижением уровня кальция крови ( $B=-174,7$ ,  $p=0,08$ ).

## Обсуждение

Патогенез поражения ахилловых сухожилий у пациентов с дислипидемией малоизучен. Как ранее было сказано, циркулирующие в системном кровотоке ХС-ЛНП, захватываются сухожилиями и подвергаются окислению. Накопление окисленных липопротеинов ведет к отложению липидов в структуре волокон сухожилия и, следовательно, к изменению структуры и плотности сухожилия [6]. В проведенном исследовании пациенты с гиперхолестеринемией и распространенным атеросклерозом артериальной стенки имели большую площадь сечения сухожилия и плотность ткани сухожилия в сравнении с остальными пациентами. При этом увеличение площади сечения сухожилия прямо коррелировало с уровнем общего холестерина. Полученные результаты согласуются с данными опубликованных исследований лиц с семейной гиперхолестеринемией (СГ). В работе Ogura M, et al. у лиц с гетерозиготной формой семейной

гиперхолестеринемии более высокий уровень холестерина ХС-ЛНП и более низкий уровень холестерина ХС-ЛВП были связаны с большей максимальной и средней толщиной интимо-медиального комплекса (КИМ), а также с большей толщиной ахиллова сухожилия [9]. Подобные результаты получили Michikura M et al. Они отмечали, что существует взаимосвязь между плотностью ахиллова сухожилия и выраженностью КИМ сонных артерий. Поскольку индекс атерогенности было трикратно связан с толщиной ахиллова сухожилия при семейной гиперхолестеринемии, авторы предполагают, что в основе развития как ксантом, так и атеросклероза лежат общие механизмы [10].

В работе Squier K et al. снижение эластичности сухожилия наблюдалось чаще у лиц с семейной гиперхолестеринемией, чем у здоровых лиц. Эти изменения могут быть следствием накопления холестерина в ахилловых сухожилиях, которое приводит к изменению структуры коллагеновых волокон, увеличению васкуляризации и усилению окисления ХС-ЛНП в ткани сухожилия, что в свою очередь сопровождается воспалением и отказом при более низких нагрузках на сухожилие [11]. Baragetti A et al. обнаружили, что максимальная толщина ахиллова сухожилия выше у субъектов с клинически обнаруженными ксантомами, по сравнению с теми, у которых ксантомы обнаружены только с помощью

ультразвукового анализа, и положительно коррелирует с увеличением уровня ХС-ЛНП [12].

В исследовании Kitahara H, группа с утолщением ахилловых сухожилий показала более высокий индекс массы тела, более низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, более высокую частоту сахарного диабета, предшествующего инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома и предшествующего приема статинов. У пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ, толщина ахиллова сухожилия была независимо связана с тяжестью ИБС. Выявление утолщения ахилловых сухожилий может быть полезным не только для диагностики СГ, но и для выявления пациентов с далеко зашедшей ИБС [13].

В анализе Sijbrands EJ у бессимптомных пациентов с семейной гиперхолестеринемией, получавших статины, ксантомы, как правило, ассоциировались со степенью поражения коронарных артерий. Выводы о возможной связи между плотностью ахилловых сухожилий и степенью коронарного атеросклероза важны для будущих исследований по прогнозированию сердечно-сосудистых заболеваний. Эти результаты подчеркивают необходимость последующего наблюдения и объединения данных для оценки прогностической ценности наличия ксантом для ишемической болезни сердца. Хотя статины уменьшают размер ксантом, исследования с использованием КТ-ангиографии позволяют предположить, что ксантомы все еще могут быть достоверным маркером повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обнадеживает тот факт, что хорошее физикальное обследование, вероятно, даст вам представление о сердечно-сосудистом риске у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, получающих лечение статинами. Если это открытие будет неоднократно воспроизведено, это станет первым доказательством того, что изучение ксантом может быть полезной попыткой определить новые механизмы развития атеросклеротических изменений [14].

## Заключение

Пациенты с более высокими показателями общего холестерина крови, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, более низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и распространенным атеросклерозом артериальной стенки имели большую площадь сечения сухожилия и плотность ткани сухожилия в сравнении с остальными пациентами.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

## Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» Рег.№ 122031700094-5.

## Financing

The work was carried out within the framework of the budget topic "Epidemiological monitoring of the state of public health and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment" Reg. No. 122031700094-5.

## Список литературы / References

1. Abate M. How obesity modifies tendons (implications for athletic activities). *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 Nov 17;4(3):298-302. PMID: 25489546; PMCID: PMC4241419
2. Jyzsa L, Rüffy A, Bólint JB. The pathogenesis of tendolipomatosis; an electron microscopical study. *Int Orthop.* 1984;7(4):251-255. doi: 10.1007/BF00266836. PMID: 6746169
3. Tsouli SG, Kiortsis DN, Argyropoulou MI, Mikbailidis DP, Elisaf MS. Pathogenesis, detection and treatment of Achilles tendon xanthomas. *Eur J Clin Invest.* 2005 Apr;35(4):236-44. doi: 10.1111/j.1365-2362.2005.01484.x. PMID: 15816992
4. Abate M, Schiavone C, Salini V, Andia I (2013) Occurrence of tendon pathologies in metabolic disorders. *Rheumatology* 52(4):599-608
5. Abate M, Di Carlo L, Salini V, Schiavone C (2014) Metabolic syndrome associated to non-inflammatory Achilles enthesopathy. *Clin Rheumatol* 33(10):1517-22
6. Soslowsky LJ, Fryhofer GW. Tendon Homeostasis in Hypercholesterolemia. *Adv Exp Med Biol.* 2016;920:151-65. doi: 10.1007/978-3-319-33943-6\_14. PMID: 27535257

7. Tada H, Okada H, Nomura A, Usui S, Sakata K, Nobara A, Yamagishi M, Takamura M, Kawashiri MA. *Clinical Diagnostic Criteria of Familial Hypercholesterolemia - A Comparison of the Japan Atherosclerosis Society and Dutch Lipid Clinic Network Criteria*. *Circ J*. 2021 May 25;85(6):891-897. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0901. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33268660
8. Zabavskaya O.A., Vaza A.Yu., Sharifullin F.A., Klyukvin I.Yu., Barmina T.G., Malygina M.A. *Computed tomography in the diagnosis of injuries of the proximal tibia* // *N.V. Sklifosovsky Journal Emergency medical care*-2016. - No. 4. - pp.61-66. Russian. (Забавская О.А., Ваза А.Ю., Шарифуллин Ф.А., Клюквин И.Ю., Бармина Т.Г., Малыгина М.А. Компьютерная томография в диагностике повреждений проксимального отдела голени // Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь.-2016. - No 4. - С.61-66)
9. Ogura M, Harada-Shiba M, Masuda D, Arai H, Bujo H, Ishibashi S, Daida H, Koga N, Oikawa S, Yamashita S; FAME Study Group. *Factors Associated with Carotid Atherosclerosis and Achilles Tendon Thickness in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Subanalysis of the Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study*. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Jun 10. doi: 10.5551/jat.62925. Epub ahead of print. PMID: 34108342
10. Michikura M, Ogura M, Hori M, Matsuki K, Makino H, Hosoda K, Harada-Shiba M. *Association between Achilles Tendon Softness and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia*. *J Atheroscler Thromb*. 2022 Jan 9. doi: 10.5551/jat.63151. Epub ahead of print. PMID: 35013021
11. Squier K, Scott A, Hunt MA, et al. *The effects of cholesterol accumulation on Achilles tendon biomechanics: A cross-sectional study*. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257269. Published 2021 Sep 16. doi:10.1371/journal.pone.0257269
12. Baragetti A, Casula M, Scarinzi P, Ristu F, Scicali R, Biolo M, Lugari S, Dall'Agata M, Gazzotti M, Olmastroni E, Alieva AS, Nascimbeni F; ACTUS-FH LIPIGEN Substudy. *Achilles tendon ultrasonography in familial hypercholesterolemia: A sub-study of the Lipid transPort disorders Italian GENetic Network (LIPIGEN)*. *J Intern Med*. 2021 Dec 7. doi: 10.1111/joim.13421. Epub ahead of print. PMID: 34875114
13. Kitabara H, Nakayama T, Fujimoto Y, Kobayashi Y. *Association between Achilles tendon xanthoma and severity of coronary artery disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention*. *J Cardiol*. 2020 Jun;75(6):654-658. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.01.002. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31992496
14. Sijbrands EJ. *Xanthomas and atheromas*. *Atherosclerosis*. 2017 Aug;263:315. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.003. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28606368

# Эндотелиальная дисфункция у больных системной красной волчанкой как ранний маркер атеросклероза

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0005

© Н.В. Лазарева<sup>1</sup>, О.В. Бугрова<sup>1</sup>, Н.Э. Артемова<sup>1</sup>, Р.И. Сайфутдинов<sup>1</sup>, К.М. Иванов<sup>1</sup>, К.А. Нагорнова<sup>2</sup>, И.В. Мирошниченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург;

<sup>2</sup> «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

*Для цитирования:* Наталья Викторовна Лазарева – ORCID 0000-0001-8090-7064; Ольга Викторовна Бугрова – ORCID 0000-0001-9478-8916; Наталья Эдуардовна Артемова – ORCID 0000-0001-6030-9083; Рустам Ильхамович Сайфутдинов – ORCID 0000-0001-6504-8900; Константин Михайлович Иванов – ORCID 0000-0002-7614-337X; Ксения Александровна Нагорнова – ORCID 0000-0002-9224-6643; Игорь Васильевич Мирошниченко – ORCID 0000-0002-7934-8784. Эндотелиальная дисфункция у больных системной красной волчанкой как ранний маркер атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;4(49):46–53. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0005

## Абстракт

**Цель исследования.** Изучить частоту встречаемости и выраженность эндотелиальной дисфункции, как маркера раннего атеросклероза, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и течения системной красной волчанки, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией.

**Материалы и методы.** Обследованы 72 больных системной красной волчанкой (СКВ), преимущественно женщин молодого возраста 36 (26; 47) лет без клинических признаков атеросклероза. Оценивали популяционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и наличие критериев антифосфолипидного синдрома (АФС). Эндотелиальную дисфункцию (ЭД) определяли ультразвуковым методом путем определения эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации на плечевой артерии.

**Результаты.** У больных СКВ достоверно чаще встречались артериальная гипертония (74%), отягощенная наследственность по ССЗ (12%), курение (7%), дислипидемия (64%). ЭД выявлена у 51 (71%) пациента, в основном средней и тяжелой степени (57%). Наличие ЭД коррелировало с более высоким индексом массы тела (ИМТ) и уровнем атерогенных липопротеидов, а также характеризовалось более высокой активностью СКВ, чаще отмечался АФС. Корреляционный анализ показал достоверные взаимосвязи показателей ЭЗВД и ЭНВД с ИМТ, наличием артериальной гипертонии, уровнем атерогенных липопротеидов и фактора Виллебранда. Скорость кровотока в плечевой артерии коррелировала с индексами SLEDAI-K2 и SLICC/ACR, уровнем вч-СРБ и фибриногена.

**Заключение.** Признаки ЭД, как раннего маркера атеросклероза, имеются у большинства больных СКВ. Наличие и тяжесть ЭД ассоциируется с такими факторами риска как ИМТ и гиперхолестеринемия. Отмечается значимая взаимосвязь ЭД с активностью СКВ и наличием АФС.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, системная красная волчанка, факторы риска, атеросклероз.

## Endothelial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus as an early marker of atherosclerosis

N.V. Lazareva<sup>1</sup>, O.V. Bugrova<sup>1</sup>, N.E. Artemova<sup>1</sup>, R.I. Saifutdinov<sup>1</sup>, K.M. Ivanov<sup>1</sup>, K.A. Nagornova<sup>2</sup>, I.V. Miroshnichenko<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>The Orenburg State Medical University. Orenburg, Russia

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

**Objective.** In patients with systemic lupus erythematosus (SLE) evaluate the incidence and severity of endothelial dysfunction (ED) as a marker of early atherosclerosis, risk factors for cardiovascular diseases (CVD) and SLE course related with ED.

**Methods.** 72 patients with systemic lupus erythematosus (SLE), mainly young women aged 36 (26; 47) years without clinical signs of atherosclerosis, were examined. Traditional risk factors for cardiovascular diseases and indicators of antiphospholipid syndrome (APS) have been studied. Endothelium-dependent and – independent vasodilation of the brachial artery were determined by ultrasound to evaluate ED.

**Results.** Patients with SLE were more likely to have arterial hypertension (74%), burdened heredity for CVD (12%), smoking (7%), dyslipidemia (64%). ED was detected in 51 (71%) patients, most of them (57%) had moderate and severe ED. The presence of endothelial dysfunction correlated with elevated body mass index (BMI) and increased levels of atherogenic lipoproteins. In the presence of ED, a higher activity of SLE was noted, lupus nephritis and antiphospholipid syndrome were more common. The correlation analysis showed reliable correlations of the indicators of EDV and EIDV with BMI, the presence of arterial hypertension, the level of atherogenic lipoproteins and the Willebrand factor. Blood flow velocity correlated with SLEDAI-K2 and SLICC/ACR indexes, levels of hs-CRP and fibrinogen.

**Conclusion.** The endothelial dysfunction, as an early marker of atherosclerosis is present in better part of patients with SLE. The presence and severity of ED is associated with risk factors such as BMI and hypercholesterolemia. There is a significant relationship between the endothelial dysfunction and the activity of the disease and the presence of APS.

**Keywords:** endothelial dysfunction, systemic lupus erythematosus, risk factors, atherosclerosis.

## Введение

Одной из актуальных проблем современной ревматологии остается сохраняющееся снижение продолжительности жизни больных с системной красной волчанкой (СКВ), что в последние годы часто связано с ранним развитием атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–3]. Так, риск развития инфаркта миокарда при СКВ в 5–9 раз выше, чем в популяции, а у молодых женщин – более чем в 50 раз [3, 4]. При этом в основе раннего атеросклероза лежит влияние не только популяционных факторов риска ССЗ, но и аутоиммунного воспаления, свойственного СКВ, а также побочных эффектов противовоспалительной глюкокортикоидной терапии [5–7]. В условиях аутоиммунного воспаления инициируются ряд сосудистых нарушений в виде вазоконстрикции, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции (ЭД) и, как следствие, развитие атеротромбоза [8–10]. Убедительно показано, что возникновение ЭД, как отражение низкой растяжимости сосудов вследствие более высокой жесткости сосудистой стенки, знаменует раннюю стадию атерогенеза [11,

12]. В единичных работах показана тесная взаимосвязь нарушения функции эндотелия с дислипидемией (ДЛП) и некоторыми параметрами течения СКВ: активностью, уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) [8]. Однако на сегодняшний день остается открытым вопрос наиболее значимых факторов, способствующих развитию ЭД у больных СКВ.

**Цель исследования:** изучить частоту встречаемости и выраженность эндотелиальной дисфункции, как маркера раннего атеросклероза, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и течения системной красной волчанки, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией.

## Материалы и методы

Обследованы 72 больных с достоверным диагнозом СКВ без клинических признаков атеросклероза любой локализации. Диагноз верифицировали на основании критериев EULAR/ACR, 2019 года [13]. Среди обследованных больных преобладали женщины (94%), в молодом возрасте

36 (26; 47) лет, давностью болезни – 72 (36; 144) месяцев; среднее значение индекса SLEDAI-K2 составило 9 (6; 16) баллов, повреждения – SLICC/ACR – 1 (1; 2) балл. У всех отмечалось характерное для СКВ полиорганное поражение (таблица 1).

Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013).

Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол № 55 от 22.01.22 г). Необходимым условием для включения пациента в исследование было подписанное информированное согласие.

Помимо общепринятого лабораторного, инструментального обследования для больных СКВ [14]

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов СКВ в зависимости от наличия ЭД

Показатель	Количество больных, n		
	Больные СКВ (n = 72)	Больные СКВ с ЭД (n = 51)	Больные СКВ без ЭД (n = 21)
Возраст, лет, Me (ИИ)	36 (26; 47)	37 (29; 47)	36 (30; 42)
Давность СКВ, мес, Me (ИИ)	72 (36; 144)	96 (78; 121)	65 (58; 71)
Активность по SLEDAI-K2, баллы, Me (ИИ)	9 (6; 16)	10 (7; 16)	6 (4; 9)
Индекс повреждения SLICC/ACR, баллы, Me (ИИ)	1 (1; 2)	2 (1, 3)	2 (1; 2)
dsDNA, n/%	36/50	26/51	10/48
Артериальная гипертензия, n/%	53/74	38/74	15/71
Курение, n/%	5/7	4/8	1/5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (ИИ)	29 (24; 34)	34 (32; 38) *	30 (26; 32)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n/%	9/12	6/12	3/14
ОХС, ммоль/л, Me (ИИ)	6 (5; 6)	6 (4; 7) *	4 (4; 5)
ТГ, ммоль/л, Me (ИИ)	1,3 (1; 2)	1,4 (1; 2)	1,3 (1; 2)
ХС ЛВП, ммоль/л, Me (ИИ)	1,5 (1; 2)	1,3 (1; 2)	1,5 (1; 2)
ХС ЛНП, ммоль/л, Me (ИИ)	5 (4; 6)	5,3 (4; 6) *	3 (2; 4)
КА, усл. ед, Me (ИИ)	3 (2; 4)	3,2 (2; 4) *	2 (1; 2)
ТИМ	0,6 (0,5; 0,9)	0,5 (0,4; 0,7)	0,4 (0,2; 0,6)
Антифосфолипидный синдром, n/%	25/35	23/45 ^	2/9
АТ к β2 ГП1	22 (8; 31)	11 (8; 14) *	7 (4; 9)
АТ к кардиолипину(А; М; G)	8 (4; 10)	7 (3; 10) *	4 (1; 6)
РРТ-LA	42 (31; 48)	41 (27; 48) *	31 (25; 33)
Доза ГК, Me (ИИ)	15 (10; 20)	12 (7; 17)	10 (5; 15)
вч-СРБ, мг/л Me (ИИ)	2 (1; 6)	2 (1; 4)	3 (1; 7)
Фибриноген, мг/дл, Me (ИИ)	301 (246; 373)	285 (246; 370)	300 (231; 333)
ФВ, %	174 (132; 234)	169 (124; 221)	175 (117; 236)

Примечания: \* – достоверность различия по U-критерию Манна-Уитни при сравнении с подгруппой больных СКВ без ЭД, ^ – достоверность различия по критерию Хи – квадрат при сравнении с подгруппой больных СКВ без ЭД.

АТ к β2 ГП1 – антитела к β2 гликопротеину 1, вч-СРБ – высокочувствительный С реактивный белок, ГК – глюкокортикоиды, ИМТ – индекс массы тела, КА – коэффициент атерогенности, Me (ИИ) – медиана (интерквартильный интервал), ОХС – общий холестерин, СКВ – системная красная волчанка, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТГ – триглицериды, ФВ – фактор Виллебранда, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭД – эндотелиальная дисфункция, dsDNA – антитела к нативной ДНК, РРТ-LA – чувствительный к волчаночному антикоагулянту.

проводилась диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС), в сыворотке крови определяли фактор Виллебранда (ФВ) (иммунотурбидиметрическим методом). Оценивали популяционные факторы риска ССЗ [15]: наличие артериальной гипертензии (АГ), курение, индекс массы тела (ИМТ), отягощенный семейный анамнез по ССЗ, липидный профиль, включавший определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) биохимическим способом по стандартной методике. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А.Н. Климова:  $КА = (ОХС - ХС ЛВП) / ХС ЛВП$ . ИМТ, как фактор риска ССЗ, оценивали исходя из современных зарубежных и отечественных рекомендаций подтверждающих, что значения (объема талии у мужчин  $\geq 94$  см, у женщин  $\geq 80$  см) у лиц европеоидной расы с ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> соответствует диагностическим критериям абдоминального ожирения и повышенному риску сердечно-сосудистых событий [16]. Для уточнения состояния сонных артерий и измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) проводили ультразвуковое сканирование сосудов на аппарате «Aplio XG» («Toshiba», Япония). Атеросклеротическое поражение сосудов оценивали по значению ТИМ сонных артерий в виде утолщения  $\geq 0,9$  мм и обнаружению атеросклеротической бляшки – по локальному увеличению  $\geq 1,2$  мм. ЭД устанавливали ультразвуковым методом D.S. Celermajer и соавт. (1992) [12, 17] с оценкой эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) на плечевой артерии на аппарате «Aplio XG» («Toshiba», Япония). Исследование проводилось в горизонтальном положении больного с 8.00 до 10.00 часов утра, натощак после 10-минутного отдыха. Для измерения диаметра сосуда использовались высокочастотные линейные датчики 7 – 12 МГц ультразвукового сканера «Aplio XG» («Toshiba», Япония). Исследование ЭЗВД артерии проводили в триплексном режиме (двумерное сканирование, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот). В исходном состоянии измеряли внутренний диаметр плечевой артерии в диастолу, пиковую систолическую скорость ( $V_s$ ) и максимальную конечную диастолическую скорость кровотока ( $V_d$ ). Для проведения пробы манжетку сфигмоманометра накладывали на плечо проксимальнее места, локализации плечевой артерии и в течение 5 минут создавали давление на 50 мм рт.ст., превышающее систолическое артериальное давление. После декомпрессии на 1 и 5 минутах проводилось повторное измерение указанных параметров. По общеизвестным формулам определяли реакцию плечевой артерии на усиление кровотока после реактивной гиперемии ЭЗВД %, оценивали в процентном соотношении к исходным и скоростные показатели  $V_s$  % и  $V_d$  %.

Нормальной реакцией плечевой артерии считали увеличение ее дилатации на 10% от исходного диаметра [12]. Пробу ЭНВД проводили через 15 минут после реактивной гиперемии, в качестве стимула использовали сублингвально нитроглицерин в дозе 0,5 мг. Оценка аналогичных показателей в исследуемой артерии проводилась исходно, на пике действия препарата (на 1-й минуте) и на 5-й минуте после введения нитроглицерина в триплексном режиме. Реакция на усиление кровотока рассчитывалась как разница диаметров плечевой артерии на 1-й и 5-й минутах после приема нитроглицерина и исходного. Степень прироста диаметра плечевой артерии при ЭНВД у здоровых лиц составила в среднем 14–17% [12]. Степень тяжести ЭД была оценена по классификации, предложенной Зеленовой Н.В. [17].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica – 12.0. При отличии распределения количественного признака от симметричного, центральная тенденция описывалась с помощью медианы (Me). Вариабельность признаков определялась с помощью интерквантильного интервала Me (25-й; 75-й перцентили). Для анализа качественных данных применяли простой подсчет абсолютных и относительных частот. При отличии распределения от нормального для сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна – Уитни. Качественные показатели сравнивали по критерию Хи-квадрат. Взаимосвязь между признаками определялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Оценка популяционных факторов риска у обследованных пациентов с СКВ показала, что у 74% присутствовала АГ, 12 % – отягощенная наследственность по ССЗ, 7% – курение и у 64% – ДЛП.

Анализ клинической характеристики у больных СКВ с признаками атеросклероза аорты и аортального клапана значимых отличий не выявил.

ЭД была выявлена у 51 (71%) больного СКВ, не отмечалось признаков ЭД у 21 (29%). Сравнение подгрупп в зависимости от наличия признаков ЭД показало, что возраст пациентов почти не различался; давность СКВ у пациентов с ЭД была значительно выше (96 (78; 121) и 65 (58; 71), соответственно), как и степень активности SLEDAI-K2 (10 (7; 16) и 6 (4; 9), соответственно), хотя различия не были достоверны. Лабораторные параметры воспаления – уровень вч-СРБ, фибриногена, значение ФВ в этих подгруппах были сходны, индекс повреждения SLICC/ACR не различался. Средняя доза ГКБ была выше в группе ЭД, но отличия незначимы. Пациенты с признаками ЭД достоверно чаще имели АФС, из популяционных факторов риска – более высокое значение ИМТ, уровень ОХС, ХС ЛНП и КА (табл. 1).

С учетом классификации ЭД все пациенты СКВ, в зависимости от показателей манжеточной пробы (изменение Д ПА на 60 сек. после реактивной гиперемии по отношению к исходному), были распределены на 5 групп (табл. 2): 1 группа – адекватная реакция сосудистого русла или ЭД 0 ст. (дилатация ПА на 10% и более) – у 21 (29%), 2 группа – легкая степень ЭД (I ст.) (прирост диаметра ПА от 9,9% до 7,5%) – у 10 (14%), 3 группа – средняя степень ЭД (II ст.) (прирост диаметра ПА от 7,4% до 3%) – у 14 (19%), 4 группа – тяжелая степень ЭД (III ст.) – (прирост диаметра ПА от 2,9% до 2%) – у 2 (3%)

и 5 группа – парадоксальная вазоконстрикторная реакция (IV ст.) – (прирост диаметра ПА менее 2,0%) – у 25 (35%).

Анализ клинического течения СКВ в зависимости от тяжести ЭД обнаружил значительно больше пациентов с АФС в 5 группе с наиболее тяжелой степенью ЭД. Не было отличий по показателям активности – SLEDAI-K2 и лабораторным параметрам вч-СРБ, фибриногена, ФВ, индексу SLICC/ACR. Наиболее высокая средняя доза ГК была у пациентов с IV степенью ЭД, но недостоверно. По популяционным факторам риска отмечалось

**Таблица 2.** Клиническая характеристика больных СКВ при различной степени тяжести ЭД

Показатель	Группы исследования				
	Группа 1: 0 ст. (n = 21)	Группа 2: I ст. (n = 10)	Группа 3: II ст. (n = 14)	Группа 4: III ст. (n = 2)	Группа 5: IVст. (n = 25)
Возраст лет, Me (ИИ)	34 (29;45)	43 (37; 50)	36 (30; 59)	28 (23;34)	32 (26; 46)
Давность СКВ мес, Me (ИИ)	72 (30; 132)	84 (54; 156)	48 (24; 156)	78 (36; 120)	84 (36; 156)
Активность по SLEDAI-K2, баллы, Me (ИИ)	9 (6; 7)	10 (4; 13)	8 (4; 10)	6 (5; 8)	9 (6; 15)
Индекс повреждения SLICC/ACR баллы, Me (ИИ)	2 (0; 2)	1 (1; 3)	1 (0; 3)	1 (1; 1)	1 (0; 2)
АГ, n/%	6/28	3/30	5/36	0/0	5/20
Курение, n/%	1/5	–	1/41	1/50	2/8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (ИИ)	24 (20; 29)	29 (23; 35)	35 (34; 36)	36 (26; 47)	38 (27; 44) *
Отягощенная наследственность по ССЗ, n/%	3/14	1/10	–	2/100	3/12 ^
ОХС, ммоль/л, Me (ИИ)	5 (4; 5)	5 (4; 5)	6 (5; 7)	6 (5; 6)	6 (5; 7) *
ТГ, ммоль/л Me (ИИ)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	2 (1; 2)
ХС ЛВП, ммоль/л, Me (ИИ)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 5)	1 (1; 2)
ХС ЛНП, ммоль/л, Me (ИИ)	3 (3; 4)	5 (4; 7)	5 (4; 7)	5 (4; 7)	5 (5; 6) *
КА, усл. ед, Me (ИИ)	2 (1; 2)	3 (2; 3)	4 (3; 4)	3 (3; 4)	4 (3; 4) *
АФС, n/%	2/9	2/20	5/36	1/50	15/60 ^
Доза ГК, Me (ИИ)	10 (5; 15)	10 (5; 15)	10 (5; 15)	15 (10; 9)	15 (10; 20)

Примечания: \*\* – достоверность различия по U-критерию Манна-Уитни при сравнении с группой 1, ^ – достоверность различия по критерию Хи – квадрат при сравнении с группой 1.

АГ – артериальная гипертензия, АФС – антифосфолипидный синдром, ВН – волчаночный нефрит, ГК – глюкокортикоиды, ИМТ – индекс массы тела, КА – коэффициент атерогенности, Me (ИИ) – интерквартильный интервал, ОХС – общий холестерин, СКВ – системная красная волчанка, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭД – эндотелиальная дисфункция.

значимое отличие по ИМТ, увеличение которого констатировали по мере ухудшения степени ЭД, наиболее высоким он был у пациентов с IV степенью ЭД. Имелась аналогичная динамика роста уровня ОХС, ХС ЛНП и КА, снижения ХС ЛВП по мере увеличения степени тяжести ЭД (табл. 2). По частоте курения, АГ, отягощенной наследственности по ССЗ разницы у пациентов с различной степенью тяжести ЭД не было.

У всех больных СКВ с ЭД определялись ультразвуковые признаки изменения в стенке плечевой артерии: отмечалась неровность внутреннего

контура артерии, неравномерное утолщение комплекса интима-медиа, из них у 75 % местами определялось нарушение дифференцировки сосудистой стенки на слои, что свидетельствовало о ее ремоделировании. Просвет плечевой артерии был достоверно снижен в группе больных СКВ с ЭД (табл. 3). При проведении пробы с реактивной гиперемией в группе больных с ЭД имелась достоверно меньшая вазодилатация на 1-ой и 5-ой минутах после устранения окклюзии по сравнению с группой без признаков ЭД: 5 (1;12,3) %; 12,3 (11,9; 14,3) % и 2,3 (-4,5; 6,1)%; 6 (5,3; 8) %

**Таблица 3.** Показатели эндотелийзависимой функции эндотелия у больных СКВ

Показатель	Количество больных, n	
	Больные СКВ с ЭД (n = 51)	Больные СКВ без ЭД (n = 21)
D ПА исх., см, Me (ИИ)	4 (3,4; 4,3) *	4,8 (3,6; 5,1)
D ПА через 1 мин., см, Me (ИИ)	4,2 (3,9; 4,4)	5,4 (4,1; 5,8)
%, Me (ИИ)	5 (1; 12,3) *	12,3 (11,9; 14,3)
Vs ПА исх., см/с, Me (ИИ)	40,5 (30; 51)	62 (51; 81)
Vs ПА ч/з 1 мин., см/с, Me (ИИ)	53 (36; 64) *	75 (65; 90)
%, Me (ИИ)	15 (0; 36,2) *	11,1 (7,8; 31,1)
D ПА через 5 мин., см, Me (ИИ)	4,1 (3,7; 4,3)	5,2 (4; 5,3)
%, Me (ИИ)	2,3 (-4,5; 6,2) *	6 (5,3; 8,1)
ИСГ, Me (ИИ)	0,7 (-1,3; 3,9) *	1,6 (0,9; 2,1)

Примечания: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с группой без ЭД по U-критерию Манна-Уитни. D ПА – диаметр плечевой артерии, ИСГ – индекс систолической гиперемии.

**Таблица 4.** Показатели эндотелийзависимой функции эндотелия у больных СКВ

Показатель	Количество больных, n	
	Больные СКВ с ЭД (n = 51)	Больные СКВ без ЭД (n = 21)
D ПА исх., см, Me (ИИ)	4 (3,4; 4,3) *	4,8 (3,6; 5,1)
D ПА через 1 мин., см, Me (ИИ)	4,2 (3,9; 4,4)	5,4 (4,1; 5,8)
%, Me (ИИ)	5 (1; 12,3) *	12,3 (11,9; 14,3)
Vs ПА исх., см/с, Me (ИИ)	40,5 (30; 51)	62 (51; 81)
Vs ПА ч/з 1 мин., см/с, Me (ИИ)	53 (36; 64) *	75 (65; 90)
Vs ПА через 1 мин. с НГ, см/с, Me (ИИ)	48 (28; 61,4)	52,6 (49; 68,5)
%, Me (ИИ)	9,4 (-15,9; 35)	14 (10,4; 32,1)
Vs ПА через 5 мин. с НГ, см/с, Me (ИИ)	43 (30; 51)	50 (48; 62,5)
%, Me (ИИ)	6,4 (-7,8; 19,8) *	11,6 (4,2; 23,8)
ИР, Me (ИИ)	1,9 (0; 3,5) *	0,9 (0,6; 1,7)

Примечания: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с группой без ЭД по U-критерию Манна-Уитни. D ПА с НГ – диаметр плечевой артерии после сублингвального приема нитроглицерина в дозе 0,5 мг, ИР – индекс реактивности.

соответственно. Индекс-маркер систолической гиперемии также был достоверно ниже в группе с ЭД. На фоне определения ЭНВД выявлено достоверное снижение просвета сосуда, в группе больных СКВ с ЭД по сравнению с группой без нее и составило 6 (2,3; 13,7) % и 21,7 (20,9; 25,8)% соответственно, что возможно обусловлено удержанием эндогенного оксида азота эндотелием сосудов (табл. 4). Vs через 5 минут после пробы с нитроглицерином в группе больных с ЭД несколько снизилась и достоверно отличалась от группы без ЭД. Полученные данные позволяют констатировать снижение вазодвигательной активности эндотелия, а повышение индекса реактивности свидетельствует о преобладании эндотелийнезависимой дисфункции над эндотелийзависимой.

Корреляционный анализ параметров ЭД обнаружил ряд достоверных взаимосвязей показате-

лей ЭЗВД и ЭНВД с популяционными факторами риска: ИМТ и атерогенными липидами (соответственно  $R_s = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ,  $R_s = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ), наличие АГ обратно коррелировало с показателями ЭЗВД ( $R_s = -0,3$ ,  $p < 0,05$ ). Отмечалась обратная взаимосвязь параметров систолической и диастолической скорости кровотока плечевой артерии с индексом SLICCC/ACR (соответственно  $R_s = -0,3$ ,  $p < 0,05$  и  $R_s = -0,3$ ,  $p < 0,05$ ). Аналогичная взаимосвязь скоростных параметров отмечена с индексом SLEDAI-K2 ( $R_s = -0,3$ ,  $p < 0,05$ ). Лабораторные параметры активности: вч-СРБ и фибриноген обратно коррелировали с систолической скоростью кровотока на фоне стимуляции нитроглицерином ( $R_s = -0,3$ ,  $p < 0,05$ ). ФВ имел обратную взаимосвязь с показателями ЭЗВД ( $R_s = -0,3$ ,  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

В нашем исследовании уточнена частота встречаемости и тяжесть ЭД, как маркера раннего атеросклероза, при системной красной волчанке, проанализированы факторы риска ССЗ и течения СКВ, ассоциированные с ЭД.

Признаки ЭД ожидаемо были выявлены у большинства 71% обследованных нами больных СКВ. Отсутствие критериев нарушения вазодилатации и изменений скорости кровотока как систолического, так и диастолического в пробах с оценкой эндотелий зависимой вазодилатации и эндотелий-независимой вазодилатации на плечевой артерии отмечалось у меньшего числа пациентов с СКВ – только в 29% случаев. Согласно классификации Зеленовой Н.В. [17], более чем у половины пациентов с СКВ, в зависимости от показателей манжеточной пробы, преимущественно отмечались средняя (в 19% случаев), тяжелая (3%) и очень тяжелая степень ЭД – парадоксальная вазоконстрикторная реакция (35%).

У обследованных пациентов с СКВ среди популяционных факторов риска ССЗ преобладали АГ, отягощенная наследственность по ССЗ, фактор курения, нарушение липидного обмена, гиперхолестеринемия. При наличии признаков ЭД мы констатировали значимое превалирование высокого значения ИМТ, нарушение липидного обмена с увеличением уровня ОХЛ, ХС ЛНП и КА. По данным литературы [18], классическая картина ДЛП характеризуется повышенным уровнем ХС ЛПН, ТГ и низкий уровень ХС ЛВП, которые могут усугубляться активностью заболевания у больных СКВ. Кроме того, увеличение значений атерогенных липидов и ИМТ ассоциировалось с тяжестью ЭД: на фоне парадоксальной сосудистой реакции в виде вазоспазма отмечались значимо наиболее высокие их уровни. Данная взаимосвязь подтверждалась достоверной закономерной корреляцией показателей ЭЗВД и ЭНВД с ИМТ и атерогенными липидами. Наши данные совпадают с литературными, в которых также была констатирована роль указанных факторов риска [19], прежде всего, ДЛП в развитии раннего атеросклероза при ревматических заболеваниях [20].

Анализ влияния факторов течения СКВ на развитие феномена ЭД показал, что пациенты с ЭД имели более длительную продолжительность заболеванием СКВ, что, безусловно, объясняет большие изменения сосудистой стенки с нараста-

нием ее жесткости в условиях длительно текущего волчаночного воспаления и согласуется с данными литературы [4], хотя авторы также указывают на роль возраста свыше 25 лет, что не подтвердилось в данном исследовании. По нашим данным, течение болезни при наличии ЭД отличалось более высокой активностью по индексу SLEDAI-K2, при этом значимость взаимосвязи параметра активности, а также уровня лабораторных показателей воспаления: вч-СРБ, фибриногена и ФВ с ЭД подтверждалась обратной корреляцией со скоростными параметрами в пробе с ЭЗВД. Наличие в нашей работе значимо более частого АФС среди пациентов с ЭД, очевидно, отражает облигатные сосудистые изменения при наличии тромботической васкулопатии [21]. Мы также получили данные о достоверной, вероятно, закономерной ассоциации параметров систолической и диастолической скорости кровотока плечевой артерии с индексом органного повреждения, хотя по его уровню и не было отмечено отличий у пациентов с наличием и без ЭД, что требует дальнейшего исследования в этом отношении.

## Заключение

Таким образом, полученные данные позволяют констатировать наличие дисфункции эндотелия, как раннего маркера атеросклероза, у большинства больных СКВ. Выявлено, достоверное изменение как морфологической структуры стенки плечевой артерии, так и функциональное состояние сосудистого тонуса. Развитие и тяжесть ЭД ассоциируется с некоторыми популяционными факторами риска ССЗ – увеличением индекса массы тела и гиперхолестеринемией. Отмечается значимая взаимосвязь феномена эндотелиальной дисфункции с факторами течения системной красной волчанки: активностью болезни, наличием антифосфолипидного синдрома, и вероятно, органного повреждения.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Conflict of interests

There is no conflict of interest.

## Список литературы / References

1. Nasonov E.L., Popkova T.V., Novikova D.S. Cardiovascular diseases in rheumatoid diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;(5):4-12. Russian. (Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Новикова Д.С. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2016;(5):4-12).
2. Meyer P, Anderson R, Ker J, Ally M. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Africa*. 2018;(29):317-21. doi: 10.5830/CVJA-2018-018.
3. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol*. 2012;176(8):708-19. doi: 10.1093/aje/kws.
4. Sharma S, Rathbi M, Saboo S, Prakash M, Dhir V, Singh S. Assessment of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients with and without nephritis. *Lupus* 2016;25(5):525-31. doi:10.1177/0961203315622822.
5. Ridker P. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145-56. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
6. Nasonov E.L., Popkova T.V. Atherosclerosis: prospects for antiinflammatory therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;(5):4-12. Russian. (Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;(5):4-12).
7. Popkova T.V., Novikova D.S. Cardiovascular pathology in patients with rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:321-340. Russian. (Попкова Т.В., Новикова Д.С. Кардиоваскулярная патология у больных ревматоидным артритом. В кн.: *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:321-340).
8. Markelova E.I., Korotaeva T.V., Novikova D.S. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: Its association with inflammation and subclinical atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(Suppl 1):20-24. Russian. (Маркелова Е.И., Коротаева Т.В., Новикова Д.С. Распространенность метаболического синдрома у больных псориатическим артритом: его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(Прил. 1):20-24). doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-20-24.
9. Zimmermann O, Li K, Zaczekiewicz M, Graf M, Lui Z, Torzeuskim J. C-reactive protein in human atherogenesis: facts and fiction. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:561428. doi: 10.1155/2014/561428.
10. Akita K, Isoda K, Shimada K, Daida H. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor, alogliptin, attenuates arterial inflammation and neointimal formation after injury in low-density lipoprotein (LDL) receptor-deficient mice. *J Am Heart Assoc*. 2015;13(4):e001469. doi: 10.1161/JAHA.114.001469.
11. Masoud M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington N, Mackness M, Walker M et al. Systemic Lupus Erythematosus: An Independent Risk Factor for Endothelial Dysfunction in Women. *Circulation*. 2004; 110:399-404. doi: 10.1161/01.CIR.0000136807.78534.50.
12. Celermajer DS, Sorensen KE, Coob VM, Spiegelhalter D, Miller O, Sullivan I et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f.
13. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
14. *Russian clinical guidelines. Rheumatology/* edited by Nasonov E.L. Moscow: GEOTAR Media; 2020:448. Russian. (Российские клинические рекомендации. *Ревматология/* под ред., Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:448).
15. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalov V.V., Boschenko A.A., Ruda M.M. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. Russian. (Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Каушталов В.В.\*, Бощенко А.А., Руда М.М. Стабильная ишемическая болезнь сердца. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076).
16. Dedov I.I., Sbestakova M.V., Mazurina N.V. et al. Interdisciplinary clinical guidelines "Treatment of obesity and comorbid diseases, Obesity and metabolism 2021; 18(1):5-99. Russian. (Дедов И.И., Шестакова М.В., Мазурина Н.В. с соавт. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний Ожирение и метаболизм 2021; 18(1):5-99. Doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>).
17. N.V. Zeleneva. Sonographic diagnostics of endothelial function impairment and features of vascular changes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences - M.:2009. - 22 p. Russian. (Зеленева Н.В. Ультразвуковая диагностика нарушений функции эндотелия и особенности изменений сосудистого русла у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой: автореф. дис. кан. мед. наук. - М.:2009. - 22 с.).
18. Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus*. 1997; 6:533-542.
19. Sacre K, Escoubet B, Zennaro MC, Chauveheid MP, Gayat E, Papo T. Overweight is a major contributor to atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients at apparent low risk for cardiovascular disease: a cross-sectional controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94: e2177.
20. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-Lopez M, Garcia-Manrique M, Ordyce-Cacizares C, Pérez L et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: The Spanish cohort of the COMORA study. *Reumatol Clin*. 2019;15(2):102-108. doi: 10.1016/j.reuma.2017.06.002.
21. Ismagilova R.R., Zamanova E.S., Maksudova A.N. Survival rates in patients with systemic lupus erythematosus: regional registry data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(2):154-159. Russian. (Исмагилова Р.Р., Заманова Э.С., Максудова А.Н. Выживаемость пациентов с системной красной волчанкой: данные регионального регистра. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):154-159). doi: 10.14412/1995-4484-2020-154-159).

# Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии и организации медицинской помощи пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Совет Экспертов

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0006

© И.В. Сергиенко<sup>1</sup>, С.В. Недогода<sup>2</sup>, А.Л. Верткин<sup>3</sup>, М.Г. Глезер<sup>4</sup>, В.С. Гуревич<sup>5</sup>, Н.Б. Горнякова<sup>1</sup>, Н.В. Бабкова<sup>6</sup>, М.В. Журавлёва<sup>4,7</sup>, С.К. Зырянов<sup>8</sup>, Е.Д. Космачева<sup>9</sup>, В.В. Ряженев<sup>4</sup>, С.А. Шальнова<sup>10</sup>, М.Ю. Фролов<sup>2</sup>, М.В. Ежов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени Академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный университет», Санкт-Петербург

<sup>6</sup> Всероссийский союз общественных объединений пациентов

<sup>7</sup> ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, г. Москва

<sup>8</sup> Российский Университет Дружбы Народов, г. Москвы.

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский Университет, г. Краснодар

<sup>10</sup> ФГБУ, «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Минздрава России, г. Москва

*Для цитирования: Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000-0003-1534-396; Недогода Сергей Владимирович – ORCID 0000-0001-5981-1754; Вёрткин Аркадий Львович – ORCID 0000-0001-8975-8608; Глезер Мария Генриховна – ORCID 0000-0002-0995-1924; Гуревич Виктор Савельевич – ORCID 0000-0002-6815-444X; Горнякова Наталья Бадриевна – ORCID 0000-0003-2382-8727; Журавлева М.В. – ORCID 0000-0002-9198-8661; Зырянов Сергей Кенсариневич – ORCID: 0000-0002-6348-6867; Космачева Елена Дмитриевна – ORCID 0000-0001-8600-0199; Ряженев В.В. – ORCID 0000-0002-1278-5883 Шальнова Светлана Анатольевна – ORCID 0000-0003-2087-6483; Фролов Максим Юрьевич – ORCID: 0000-0002-0389-560X; Ежов Марат Владиславович – ORCID 0000-0002-1518-6552. Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии и организации медицинской помощи пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Совет Экспертов. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;4(49):54–61. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0006.*

## Абстракт

В заключении Совета Экспертов рассматривается возможность принципиально нового влияния на развитие и прогрессирование атеросклероза с использованием нового гиполипидемического препарата двухцепочечной малой интерферирующей рибонуклеиновой кислоты (миРНК), Инклизиран. Обсуждается актуальность проблемы борьбы с атеросклерозом, достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), возможности гиполипидемической терапии. Описан механизм действия Инклизирана, представлены результаты основных клинических исследований с этим препаратом программы ORION. Рассматриваются клинические

рекомендации, в которые включён Инклисиран. Обсуждается вопрос о радикально новой возможности влияния на сердечно-сосудистую смертность в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** Инклисиран, малая интерферирующая РНК, атеросклероз, дислипидемия, достижение целевого уровня ХС ЛНП

### Abstract

In the conclusion of the Advisory Board, the possibility of a fundamentally new effect on the development and progression of atherosclerosis using a new lipid-lowering drug with small interfering RNA Inclisiran is considered. The relevance of the problem of atherosclerosis, achieving the target level of LDL cholesterol, and the possibility of lipid-lowering therapy are considered. The mechanism of action of Inclisiran is described, the results of the main clinical studies with this drug (ORION program) are presented. Clinical guidelines that include Inclisiran are considered. The issue of a radically new possibility of influencing cardiovascular mortality in the Russian Federation is discussed.

**Keywords:** Inclisiran, small interfering RNA, atherosclerosis, dyslipidemia, achievement of target levels of LDL-C

Сердечно-сосудистая патология атеросклеротического генеза занимает первое место по заболеваемости и смертности населения в большинстве стран. Основным фактором, который приводит к такой ситуации и переводит ее в разряд важнейших социальных проблем, является атеросклероз. В свою очередь тремя составляющими атеросклероза следует считать дислипидемию, повреждение эндотелия и воспаление. Именно эти три фактора запускают процесс формирования атеросклеротической бляшки. Дислипидемия в соответствии с Проектом Российских клинических рекомендаций: «Нарушения липидного обмена», 2022 г. — это состояние, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы, могут быть вызваны как приобретенными (вторичными), так и наследственными (первичными) причинами [1]. Также в рекомендациях отмечено, что липидная теория атеросклероза предполагает пусковым моментом в его развитии инфильтрацию интимы и субэндотелия липидами и липопротеидами. По мере накопления липидов в сердцевине бляшки, происходит увеличение ее размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях (повышение артериального давления, значительная физическая нагрузка) разрывается. Разрыв сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда. Клинически этот процесс проявляется, в зависимости от локализации, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ), инсультом [1].

Нарушения липидного обмена нельзя считать проблемой отдельных пациентов. Это проблема социальная, которая приобрела характер пандемии. Требуется ответить на вопрос, а какой уровень общего холестерина можно считать нормальным. Антропологические и исторические данные показали, что почти 10000 лет назад наши предки охот-

ники-собиратели, которые в основном зависели от диеты диких животных, которая состояла из орехов, фруктов, овощей и мяса диких животных, не имели сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, так как уровень их холестерина (ХС) составлял 1,3-2,0 ммоль/л [2]. Аграрная революция привела к зависимости людей от обработанной пищи, рафинированного сахара и углеводов. Даже мясо, употребляемое сегодня, получают от животных, которых кормят обработанными зернами и кукурузой, что вызывает дефицит омега-3 жирных кислот [2].

В настоящее время влиять на процесс атеросклероза можно воздействуя именно на дислипидемию. Конечно, опосредованно требуется воздействовать на две другие составляющие, то есть, на воспаление (включая лечение инсулинорезистентности, ожирение) и повреждение эндотелия (отказ от курения, лечение артериальной гипертонии, сахарного диабета). Проводятся попытки непосредственного влияния на воспаление с использованием канакиумаба [3] и колхицина [4]. Однако в реальную клиническую практику данные методы не вошли.

Важнейшим показателем влияния на прогрессирование атеросклероза является достижение целевых уровней (ЦУ) ХС ЛНП. В проекте Российских клинических рекомендаций: «Нарушение липидного обмена», 2022 г. [1] выделяют 4 категории риска, в соответствии с которыми требуется достигнуть определённого уровня ХС ЛНП, таблица 1.

Необходимость достижения ЦУ ХС ЛНП доказана в многочисленных исследованиях, снижение концентрации данного показателя на 1 ммоль/л снижает риск развития инфаркта миокарда на 23%, инфаркта миокарда и инсульта на 21% [5]. Имеется прямая корреляция между концентрацией ХС ЛНП и фатальными, а также нефатальными сердечно-сосудистыми исходами. В арсенале врача имеются 3 группы препаратов, влияющих на уровень ХС ЛНП. Это препараты, частично блокирующие синтез холестерина в гепатоцитах —

**Таблица 1.** Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС, ммоль/л	Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE			
ХС ЛНП, ммоль / л	< 3,0	<2,6	<1,8*	<1,4*
ХС ЛВП, ммоль / л	мужчины > 1,0; женщины > 1,2			
ТГ, ммоль / л	<1,7			
Лп(а), мг/дл	<50		<30	

Примечания: \* и снижение ХС ЛНП > 50%; ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; Лп(а) – липопротеид(а).

статины и бемпедоевая кислота. Это блокаторы всасывания как экзогенного, так и эндогенного холестерина в кишечнике – эзетимиб. И это относительно новый класс моноклональных человеческих антител к пробелку PCSK9 (пропротеин субтилизин кексин подобная конвертаза 9-го типа), к которому относятся алирокумаб и эволокумаб. PCSK9 является пробелком, вырабатываемом в гепатоцитах, который выходит на их поверхность и связывается с рецепторами к ЛНП, что приводит к их последующему разрушению в лизосомах. Влияние эволокумаба и алирокумаба на твердые конечные точки доказано в исследованиях FOURIER и ODYSSEY OUTCOME [6, 7]. Частично был решен вопрос достижения ЦУ ХС ЛНП. Действительно, статины в максимальных дозах снижают уровень ХС ЛНП на 50%, в комбинации с эзетимибом на 65%, а в комбинации с эзетимибом и ингибиторами PCSK9 на 85% [1]. На первый взгляд, этого достаточно в большинстве клинических ситуаций.

Однако давайте обратимся к двум крупным исследованиям для того, чтобы выяснить, как часто в реальной клинической практике не достигаются ЦУ ХС ЛНП.

В исследовании DA VINCI была изучена липид-снижающая терапия и достижение ЦУ ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями по дислипидемии ESC/EAS 2016. Достижение ЦУ ХС ЛНП было крайне низким [8], однако в обновленном руководстве по дислипидемии ESC/EAS 2019 рекомендуется достигать еще более низкие ЦУ ХС ЛНП для всех категорий риска [9]. В исследование DA VINCI включено 5888 пациентов, получающих липид-снижающую терапию в клиниках первичной (n = 3000) и вторичной (2888) профилактики в 18 европейских странах. Пациенты были зарегистрированы для однократного посещения с июня 2017 г. по ноябрь 2018 г. Количество пациентов, включенных в каждом центре, было ограничено, чтобы обеспечить общее соотношение примерно 1:1. Были включены центры медицинской помощи, специализирующиеся на коронарных, периферических сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях. Пациенты с этими проявлениями болезни включались в общее соотношение 1: 2: 2 соответственно.

В целом небольшое количество пациентов достигли ЦУ ХС ЛНП согласно рекомендациям 2019 и 2016 года (33% против 54%). Среди пациентов очень высокого риска, получающих монотерапию статинами, достижение ЦУ ХС ЛНП составило 14%, 16% и 22% у тех, кто получал статины низкой, средней и высокой интенсивности, соответственно. В целом 37% пациентов, получавших комбинированную терапию эзетимибом, и 57% пациентов, получавших комбинированную терапию ингибитором PCSK9, достигли ЦУ ХС ЛНП, основанном на оценке СС риска. Среди пациентов очень высокого риска с установленным атеросклеротическим ССЗ 39% достигли ЦУ ESC/EAS 2016, а именно ХС ЛНП <1,8 ммоль/л. Среди пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ 18% достигли целей терапии для очень высокого риска ESC/EAS 2019: ХС ЛНП <1,4 ммоль/л. Даже среди пациентов, получавших постоянную липид-снижающую терапию, уровни ХС ЛНП оставались выше 2,0 ммоль/л. Исследование DA VINCI показало, что сохраняются пробелы между утвержденными рекомендациями ESC/EAS и клинической практикой по липидному контролю. Только 54% пациентов достигли ЦУ, основанного на оценке риска, на 2016 год, а 33% пациентов достигли своей цели, основанной на оценке риска, на 2019 год. Кроме того, в целом только 18% пациентов очень высокого риска достигли цели ESC/EAS 2019 ХС ЛНП <1,4 ммоль /л. Достижение ЦУ было выше среди лиц более низкого риска ССЗ и ниже среди лиц высокого риска. Монотерапия статинами умеренной интенсивности использовалась чаще всего во всех группах риска, включая пациентов из группы высокого риска. Использование комбинированной терапии (например, эзетимиб и ингибиторы PCSK9) у пациентов очень высокого риска было очень низким. Даже при оптимизированном использовании статинов преобладающий разрыв между рекомендованными в руководствах ЦУ ХС ЛНП в клинической практике потребует более широкого использования комбинированной терапии для пациентов из группы высокого риска. Более того, исследование DA VINCI установило, что внедрение рекомендаций ESC/EAS 2019 потребует изменения практики, особенно среди пациентов

очень высокого риска с достижением ЦУ ХС ЛНП <1,4 ммоль/л.

Другой работой является исследование SANTORINI, которая показала, что для оценки сердечно-сосудистого риска 51,3% врачей используют рекомендации ESC/EAS, 33,5% врачей используют свой клинический опыт, 10,4% врачей используют рекомендации своей страны. Исходно 18,6% пациентов не получали липид-снижающую терапию. Большинство пациентов (54,1%) липид-снижающую терапию получали, включая 51,1% статины, 1,4% эзетимиб, 1,2% ингибиторы PCSK9 и 0,5% другую липид-снижающую терапию. Комбинированную терапию получали 27,3% пациентов: статин + эзетимиб 17,1%, таблетки + ингибиторы PCSK9 4,1%, другие комбинации 6,1% [10].

Из вышеуказанных работ видно, что несмотря на появление новых классов гиполипидемических препаратов, продолжающейся информационной работы, повышение приверженности к гиполипидемической терапии, процент достижения целевых уровней показателей липидного профиля остается крайне низким. С этим могут быть связаны несколько факторов: назначение не оптимальных доз статинов, терапевтическая инертность и затягивание с назначением комбинированной терапии, вариабельность терапии, отказ пациента от приема гиполипидемических препаратов, снижение их дозы, невозможность достижения ЦУ ХС ЛНП с использованием только пероральных препаратов и сохраняющаяся низкая приверженность.

По крайней мере ситуацию с низкой приверженностью пациентов к лечению могли бы изменить ингибиторы PCSK9, однако режим дозирования (1 раз в 2 недели или в месяц) и высокая стоимость делает данный класс препаратов малодоступным

в социальном плане. Выходом из создавшейся ситуации в глобальной социально-экономической плоскости может быть создание препарата, кратность введения которого была бы радикально более низкой, а гиполипидемический эффект был бы эквивалентен эффекту моноклональных антител.

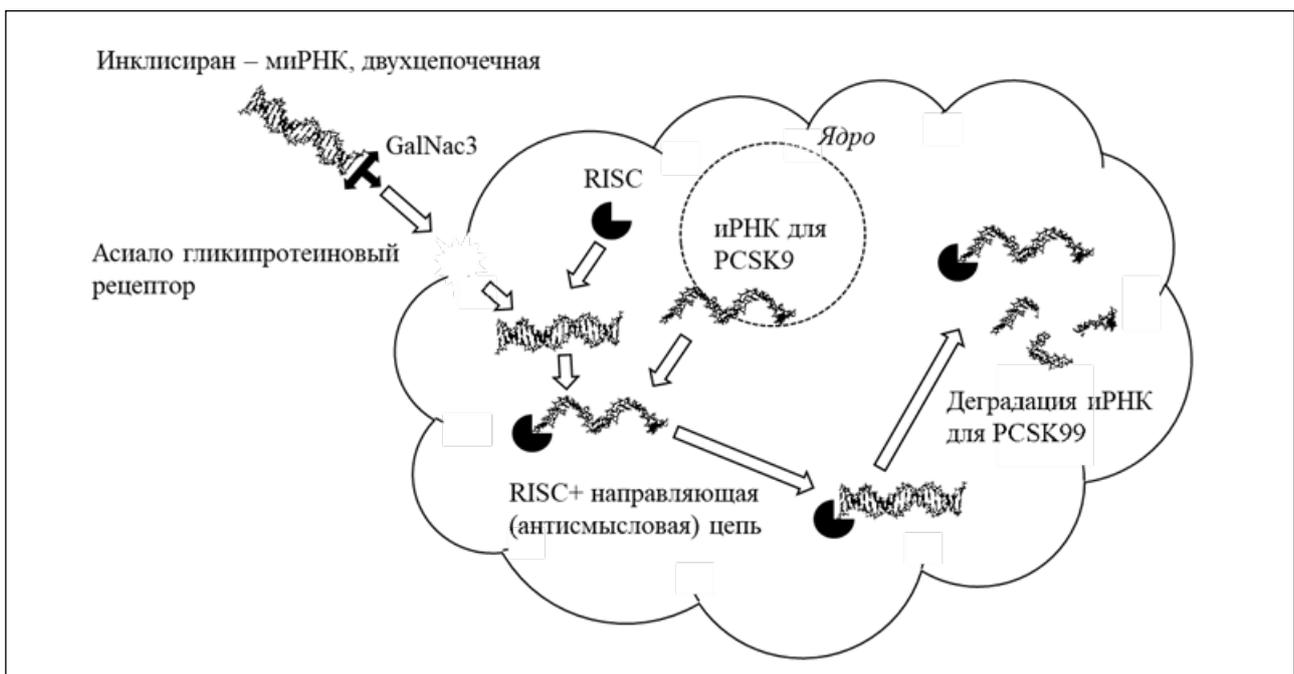
Таким препаратом является Инклисиран, зарегистрированный в Российской Федерации в 2022 г. Его принципиальными преимуществами являются – снижение ХС ЛНП на 50% и кратность введения 2 раза в год. Инклисиран является малой интерферирующей РНК (миРНК).

Механизм действия миРНК Инклисирана радикально отличается от других гиполипидемических препаратов. Он позволяет влиять на протеогеномику, блокируя синтез PCSK9. Таким образом, устраняется несоответствие между геномом человека и его образом жизни. Инклисиран представляет собой миРНК, а именно двухцепочечную малую интерферирующую РНК, состоящую из направляющей и несущей цепочек и GalNac3 (N-ацетил галактозамин). С помощью GalNac3 Инклисиран связывается с асиалогликопротеиновым рецептором и попадает в гепатоцит. В гепатоците GalNac3 отделяется и разрушается в дальнейшем. Инклисиран связывается с комплексом RISC (РНК индуцированный комплекс подавления). Образуется комплекс RISC+ направляющая (антисмысловая) цепь. Направляющая цепь направляет RISC к целевой матричной РНК (мРНК), ответственной за синтез PCSK9 [11]. В результате RISC «разрезает» мРНК, что предотвращает дальнейший процесс транскрипции и PCSK9 не синтезируется, рисунок 1.

Таким образом Инклисиран:

- 1) Действует внутри гепатоцита;
- 2) В крови его циркуляция составляет только 24 ч,

**Рисунок 1.** Механизм действия Инклисирана (модифицировано И.В. Сергиенко)



- следы обнаруживаются на протяжении 48 часов;
- 3) Не входит в ядро клетки;
  - 4) Действует крайне избирательно, инактивируя таргетную определенную мРНК;
  - 5) Продолжительность действия после однократного введения составляет более 6 месяцев.

### Эффективность и безопасность

Инклизирана изучены в исследованиях программы ORION. Наиболее значимыми клиническими составляющими программы являются исследования ORION-9 [11, 12], ORION-10 [11] и ORION-11 [12].

В исследовании ORION-9 изучено влияние Инклизирана на пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (геСГХС) и уровнем ХС ЛНП  $\geq 2,6$  ммоль/л (100 мг/дл). В исследовании ORION-10 изучено влияние Инклизирана на пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза, критерием включения был уровень ХС ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л (70 мг/дл). В исследовании ORION-11 к пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза добавили эквивалент этих заболеваний – сахарный диабет 2 типа, СГХС, заболевания периферических артерий, для включения уровень ХС ЛНП должен был быть  $\geq 1,8$  ммоль/л (70 мг/дл) при атеросклеротические ССЗ или  $\geq 2,6$  ммоль/л (100 мг/дл) при заболеваниях, эквивалентных по риску. Общими критериями включения были: возраст от 18 лет и старше, уровень триглицеридов натощак  $< 4,5$  ммоль/л при скрининге, исходное применение статинов в максимально переносимой дозе или документально подтвержденная непереносимость статинов (допускалось применение эзетимиба в добавлении к статинотерапии). В исходных демографических данных пациентов, включенных в эти три исследования, характерным являлось – превалирование мужчин (67%), средний возраст 64 года, уровень ХС ЛНП 2,9 ммоль/л. Статины исходно принимали 92% больных, из них 74% получали их в режиме высокой интенсивно-

сти. Эзетимиб получали 14% включенных. У 38% больных имелся СД 2, у 19% – СГХС. Доля больных с ССЗ атеросклеротического генеза составила 85%.

Инклизиран вводился подкожно в дозе 300 мг исходно, через 90 дней, через 270 дней и далее 1 раз в 6 месяцев.

Первичными конечными точками были – процентное изменение уровня ХС ЛНП от исходного уровня до 510-го дня и скорректированное по времени процентное изменение уровня ХС ЛНП по сравнению с исходным уровнем в период с 90-го по 540-й день. Конечные вторичные точки: абсолютное изменение уровня ХС ЛНП от исходного уровня до 510-го дня; скорректированное по времени абсолютное изменение уровня ХС ЛНП по сравнению с исходным уровнем в период с 90-го по 540-й день; процентное изменение уровня PCSK9, ОХ, апоВ и ХС не-ЛВП на 510-й день относительно исходного уровня; профиль безопасности и переносимости инклизирана, оцениваемый по нежелательным явлениям; основным показателям жизнедеятельности и лабораторным показателям.

По результатам исследования ORION-10 разность между группами лечения через 17 месяцев в уровне ХС ЛНП составила 52% (эффективное снижение ХС ЛНП),  $p < 0,0001$ . Разность между группами лечения после 3 месяцев и до 18-го месяца составила 54% (стойкое снижение ХС ЛНП).

Данные ORION-11 продемонстрировали, что разность между группами лечения через 17 месяцев в уровне ХС ЛНП составила 50% (эффективное снижение ХС ЛНП),  $p < 0,0001$ . Разность между группами лечения после 3 месяцев и до 18-го месяца составила 49% (стойкое снижение ХС ЛНП).

ЦУ ХС ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л достигли 87% пациентов на каждом визите после исходного и 68% через 17 месяцев. Ранее проводимая терапия, включая статинотерапию и эзетимиб не влияла на эти показатели. Следует отметить, что в популяционных исследованиях таких показателей при проведении гиполипидемической терапии достигали лишь 20% пациентов. В таблице 2 приводится сравнение

**Таблица 2.** Достижение ЦУ ХС ЛНП у пациентов различных категорий СС риска на терапии Инклизираном и на другой гиполипидемической терапии [13]

СС риск	ЦУ ХС ЛНП, ммоль/л	ГЛТ* % пациентов, достигших ЦУ	Инклизиран %пациентов, достигших ЦУ
Низкий	$< 2,6$	45%	80%
Высокий	$< 1,8$	12%	68%
Очень высокий/ экстремальный	$< 1,4$	2%	52%
-	$< 0,7$	0,3%	14%

Примечание: \* ГЛТ – другая гиполипидемическая терапия (не Инклизиран).

достижения ЦУ ХС ЛНП у пациентов различных категорий СС риска на терапии Инклизиром и на другой гиполипидемической терапии.

В среднем влияние Инклизиром на показатели липидного профиля составляет: снижение ХС ЛНП 51%, ХС не-ЛВП 45%, апоВ 41%, общий ХС 37%, триглицериды 10% [14].

Важнейшим вопросом доказательной базы является влияние Инклизиром на твердые конечные точки. Хотя исследования, посвященные данному вопросу, закончатся в 2024 году, уже сейчас можно получить информацию на основании метаанализа. Метаанализ исследований ORION-9-11 показал, что Инклизиром снижает такие исходы как сердечно-сосудистая смерть и случаи остановки сердца, нефатальный ИМ или инсульт на 24% [15]. В исследованиях ORION-9-11 не было задачи оценить влияние Инклизиром на риск сердечно-сосудистых событий. Мета-анализ еще раз подтвердил очень хорошую переносимость препарата. Кроме того, было показано, что связь между снижением концентрации ХС ЛНП и снижением риска сердечно-сосудистых событий в результате лечения инклизиром аналогична взаимосвязи между снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний и изменением концентрации ХС ЛНП для алирокумаба и эволокумаба. Конечно, только результаты исследования ORION-4 с включением около 15000 больных (NCT03705234. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234?term=ORION-4&draw=2&rank=1>), которые ожидаются к концу 2024 года, дадут ответ на данный вопрос [15, 16].

### Нежелательные явления

Нежелательные явления встречались у 77% пациентов в группе Инклизиром и у 77% в группе сравнения (достоверных различий нет). Частота регистрируемых нежелательных явлений, включая серьезные, возникших в ходе лечения, в целом были схожими между группами применения инклизиром и плацебо, за исключением реакций в месте введения, которых на 3% чаще отмечали в группе изучаемого препарата [13, 14]. Наиболее частыми были локальные проявления в месте введения препарата, к которым относились – покраснение и гиперпигментация. Также наблюдались – мышечная боль, головная боль, кашель, боли в спине, назофарингит и икота [14].

Ни один из пациентов, участвовавших в РКИ по оценке эффективности и безопасности Инклизиром, не прекратил терапию из-за нежелательных явлений. До сих пор не наблюдалось никаких симптомов активации иммунной системы, и не было влияния на протромботическую активность. Развитие миРНК-индуцированной периферической нейропатии, которая может быть после введения миРНК, не наблюдалось ни в одном из исследований. Доказано, что Инклизиром безопасен для пациентов с нарушением функции почек, поэтому

коррекции дозы для таких пациентов не требуется.

Исследование ORION-6 показало, что у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью использование Инклизиром безопасно и коррекция дозы не требуется [17]. Также у пациентов с нарушением функции почек не требуется коррекция дозы Инклизиром по результатам ORION-7. Проводилось однократное исследование нарушения функции почек у пациентов с нормальной функцией почек или легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью при применении однократной дозы 300 мг Инклизиром (N=31). Через 48 часов после введения дозы Инклизиром не обнаруживался в плазме крови ни в одной из групп, оцениваемых по функции почек [18].

### Включение Инклизиром в клинические рекомендации

В 2021 г Инклизиром включен в рекомендации NICE. В Summary of National Guidance for Lipid Management for Primary and Secondary Prevention of CVD, где говорится, что бемпедоевая кислота/эзетимиб и Инклизиром могут быть использованы в первичной профилактике и не требуют назначения только липидологами. Отмечено, что Инклизиром рекомендуется в качестве варианта лечения первичной гиперхолестеринемии (гетерозиготной семейной и несемейной) или смешанной дислипидемии в качестве дополнения к диете у взрослых. Рекомендуется назначать Инклизиром при наличии в анамнезе любого из следующих ССЗ: острый коронарный синдром (например, инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации); процедуры коронарной или другой артериальной реваскуляризации; ИБС; ишемический инсульт или заболевания периферических артерий [19].

В 2021 г. Инклизиром включен в польские рекомендации по дислипидемии. С классом доказанности IIb отмечено, что Инклизиром может быть назначен пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза и/или СГХС, не достигших ЦУ ХС ЛНП на максимально переносимой дозе статинов. Инклизиром может быть назначен пациентам с непереносимостью любой дозы статинов. Инклизиром может быть назначен с целью первичной или вторичной профилактики пациентам высокого или очень высокого риска ССО, не приверженных к гиполипидемической терапии [20].

Терапия Инклизиром включена и в Ближневосточные рекомендации 2021 г. В них говорится, что альтернативным подходом к снижению уровня PCSK9 является введение миРНК. Инклизиром представляет собой синтетическую миРНК длительного действия, которая ингибирует синтез PCSK9 путем расщепления молекул матричной РНК, ответственных за кодирование PCSK9, что впоследствии приводит к снижению уровня

PCSK9. В исследованиях ORION-10 и ORION-11 сравнивали влияние многократных инъекций инклизирана с плацебо на пациентов, получающих максимально переносимую терапию статинами, что привело к снижению ХС ЛНП 52,3% (ORION-10) и 49,9% (ORION-11). Хотя исследования продолжаются, Комитет по лекарственным препаратам для человека (CHMP) ЕМА выдал разрешение на применение Инклизирана для лечения взрослых с гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией, что является первым шагом к одобрению ЕМА. Совсем недавно Инклизиран был разрешен для использования в нескольких странах Персидского залива (<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.022>).

Важное место Инклизиран занял в проекте Российских клинических рекомендаций: «Нарушение липидного обмена», 2022 г. [1]. Отмечено, что к средствам, корригирующим дислипидемию, относятся ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, эзетимиб, алирокумаб, эволокумаб, Инклизиран, фибраты, этиловые эфиры омега-3 жирных кислот. Инклизиран — это химически модифицированная двухцепочечная малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (siRNA). В гепатоцитах Инклизиран использует механизм РНК-интерференции, чтобы нацелиться на матричную РНК PCSK9 и запустить процесс ее деградации, тем самым увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛНП, с последующим увеличением его захвата и уменьшением уровня ХС ЛНП в крови. Инклизиран вводится подкожно два раза в год. Инклизиран рекомендован в следующих ситуациях:

- 1) У пациентов с очень высоким риском и не достижением ЦУ ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статинов в комбинации с эзетимибом рекомендовано добавить алирокумаб, эволокумаб или Инклизиран с целью вторичной профилактики ССЗ;
- 2) В случае значительного повышения уровня ХС ЛНП у больных экстремального или очень высокого риска (выше 5,0 ммоль/л), рассмотреть возможность инициального назначения статинов, эзетимиба и ингибиторов PCSK9 алирокумаба, эволокумаба или Инклизирана;
- 3) При недостаточной приверженности пациентов, которая сказывается на результатах лечения и достижении ЦУ ХС ЛНП, Инклизиран имеет преимущество в виду особенностей режима дозирования (п/к инъекции 2 раза в год) — класс/уровень доказательности IC;
- 4) Пациентам с непереносимостью любой дозы статинов, которые на фоне приема эзетимиба не достигли ЦУ ХС ЛНП, рекомендовано добавление к терапии алирокумаба, эволокумаба или Инклизирана;
- 5) В случае значительного повышения уровня ХС ЛНП у больных экстремального или очень высокого риска (выше 5,0 ммоль/л),

рассмотреть возможность инициального назначения статинов, эзетимиба и ингибиторов PCSK9 алирокумаба, эволокумаба или Инклизирана.

Появление нового гиполипидемического препарата миРНК Инклизирана даёт потенциальную возможность влиять на уровень ХС ЛНП в Российской популяции. Уникальный режим дозирования позволяет перевести приверженность к терапии на принципиально новый уровень. Неидеальная приверженность назначенному режиму гиполипидемического лечения приводит к недостаточному снижению уровня ХС ЛНП. Препараты, облегчающие поддержание долгосрочной приверженности назначенному режиму лечения, способны уменьшить воздействие повышенного уровня ХС ЛНП и улучшить здоровье популяции [21]. По расчетам Национальной службы здравоохранения (NHS) Англии, терапия Инклизираном 300 000 пациентов может предотвратить 55 000 инфарктов миокарда и ишемических инсультов, а также сберечь 30 000 жизней в течение следующих 10 лет.

Как всегда, при использовании нового инновационного препарата есть вопросы, которые требуют уточнения. В отношении Инклизирана основными обсуждаемыми вопросами являются:

- 1) Может ли Инклизиран снижать СС и общую смертность? Ответы будут после завершения ORION-4 и ORION-5, в которых оценивается влияние на СС исходы у взрослых с атеросклеротическим ССЗ и у взрослых с гоСГХС [21];
- 2) Достаточно ли безопасен Инклизиран для использования у молодых пациентов с первичной ГХС. Исследования ORION-13 и ORION-16 оценят краткосрочную эффективность Инклизирана у подростков в возрасте от 12 до 17 лет с гоСГХС и геСГХС [21];
- 3) Является ли кратность введения 2 раза в год достоинством или недостатком? — кратность 2 раза в год? Побочные эффекты будет сложно устранить. Активность Инклизирана сохраняется в течение 6 месяцев без возможности вмешаться.

## Заключение

Включение Инклизирана в проект Российских клинических рекомендаций: «Нарушения липидного обмена», 2022 г. позволит добиваться достижения ЦУ ЛНП у большего количества больных, особенно у больных категории очень высокого и экстремального риска. Возможно исходно Инклизираном можно будет обеспечивать только пациентов экстремального риска и пациентов, перенесших инфаркт миокарда или инсульт при не достижении ими ЦУ ХС ЛНП на фоне максимально переносимой пероральной гиполипидемической терапии с последующим распространением обеспечения Инклизираном пациентов и других групп сердечно-сосудистого риска. Широкое внедрение Инклизирана в практику лечения пациентов со значительным нарушением липидного обмена

позволит на принципиально новом уровне влиять на приверженность гиполипидемической терапии, прогрессирование атеросклероза, а значит снизить заболеваемость и смертность от ССЗ.

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## Список литературы / References

1. Проект Российских рекомендаций по нарушениям липидного обмена, год утверждения 2022, код по МКБ 10: E78.0/ E78.1/ E78.2/ E78.3/ E78.4 Возрастная группа: взрослые
2. Bandyopadhyay D., Qureshi A., Ghosh S., et al. Safety and Efficacy of Extremely Low LDL-Cholesterol Levels and Its Prospects in Hyperlipidemia Management *J Lipids*. 2018; 2018: 8598054
3. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T.M. et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease *N Engl J Med* 2017; 377:1119-1131
4. Hennessy T.b., Sob L., Bowman M., Kurup R., Schultz C., Patel S., Hillis G.S. The Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction (LoDoCo-MI) study: A pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction *Am Heart J* 2019 Sep;215:62-69.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
6. Sabatine M.S., et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial *Am Heart J*. 2016;173:94-101.
7. Ray K.K. et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):618-628.
8. Ray KK, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Sep 20;28(11):1279-1289.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
10. Ray K.K. et al. Evaluation of contemporary treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events in Europe - Methodology and rationale for the multinational observational SANTORINI study. *Atherosclerosis Plus Volume 43, September 2021, Pages 24-30*
11. Raal FJ, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530. Ray KK, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519.
12. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519.
13. Wright RS, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 9;77(9):1182-1193.
14. Mer ep I, Fri i N, Striki D, Reiner . Advantages and Disadvantages of Inclisiran: A Small Interfering Ribonucleic Acid Molecule Targeting PCSK9-A Narrative Review. *Cardiovasc Ther*. 2022 Feb 10;2022:8129513.
15. Khan S.A, Naz A., Masoo M.Q., et al. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2020; 134: 69-73
16. Cordero A., Santos-Gallego C.G., Facila L., et al. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. *Atherosclerosis* 2020; 313: 76-80
17. Kallend D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, inpatients with hepatic impairment. *Journal of Clinical Lipidology* 2022
18. Wright RS, Collins MG, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jan;95(1):77-89.
19. Lipid modification therapy for preventing cardiovascular disease. NICE 2022 <http://pathways.nice.org.uk/pathways/cardiovascular-disease-prevention>
20. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021; *Arch Med Sci* 2021; 6:1148-1547
21. Brandts J, Ray KK. Low Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Strategies and Population Health: Time to Move to a Cumulative Exposure Model. *Circulation*. 2020 Mar 17;141(11):873-876.

# Клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки с выраженной гипертриглицеридемией и новыми вероятно-патогенными вариантами в гене LPL:p.[(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0007

© А.Н. Мешков<sup>1</sup>, А.В. Киселева<sup>1</sup>, Г.А. Коновалов<sup>2</sup>, В.Л. Аверкиев<sup>2</sup>, С.А. Сметнев<sup>1</sup>, Е.А. Сотникова<sup>1</sup>, А.А. Жарикова<sup>1</sup>, О.М. Драпкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

<sup>2</sup> «КДЦ МЕДСИ на Белорусской», г. Москва

Для цитирования: Мешков Алексей Николаевич – ORCID 0000-0001-5989-6233, Киселева Анна Витальевна – ORCID 0000-0003-4765-8021, Коновалов Геннадий Александрович – ORCID, Аверкиев Вадим Леонидович – ORCID, Сметнев Степан Александрович – ORCID 0000-0002-8493-476, Сотникова Евгения Андреевна – ORCID 0000-0002-8395-4146, Жарикова Анастасия Александровна – ORCID 0000-0003-0723-0493, Драпкина Оксана Михайловна – ORCID 0000-0002-4453-8430. Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;4(49):62–67.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0007

## Абстракт

Представлен клинический случай пациентки с выраженным повышением уровня триглицеридов (в анамнезе до 26,28 ммоль/л) и ранее не описанными вероятно-патогенными вариантами в гене LPL:p.[(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]. На фоне соблюдения строгой гиполипидемической диеты с ограничением растительных и животных жиров, приема фенофибрата 145 мг/сут и эзетимиба 10 мг/сут, удалось снизить уровень триглицеридов с 16,27 ммоль/л до 2,04–2,68 ммоль/л.

**Ключевые слова:** гипертриглицеридемия, LPL, фенофибрат, эзетимиб, диета.

## Clinical manifestations and effectiveness of lipid-lowering therapy in a patient with severe hypertriglyceridemia and new likely pathogenic variants of the LPL:p. [(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]

A.N. Meshkov<sup>1</sup>, A.V. Kiseleva<sup>1</sup>, G.A. Konovalov<sup>2</sup>, V.L. Averkiev<sup>2</sup>, S.A. Smetnev<sup>1</sup>, E.A. Sotnikova<sup>1</sup>, A.A. Zharikova<sup>1</sup>, O.M. Drapkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> «CDC Medsi in Belorusskaya», Moscow, Russia

## Abstract

We present a clinical case of the female patient with very high levels of triglycerides (history up to 26.28 mmol/l) and previously undescribed likely pathogenic variants of the LPL:p.[(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]. When patients were on a strict lipid-lowering diet, with restriction of vegetable and animal fats, taking fenofibrate 145 mg/day and ezetimibe 10 mg/day, the triglyceride level was reduced from 16.27 mmol/l to 2.04–2.68 mmol/l.

**Keywords:** hypertriglyceridemia, LPL, fenofibrate, ezetimibe, diet.

## Введение

Гипертриглицеридемия (ГТГ), наряду с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) является фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [1]. Выраженная ГТГ – повышение уровня триглицеридов (ТГ) более 5,6 ммоль/л, так же ассоциирована с развитием панкреатита и кожного ксантоматоза [2]. Распространенность ГТГ среди взрослого населения РФ составляет около 25%, а выраженной ГТГ около 1% [3]. Наследственность определяет около 40% вариабельности уровня ТГ, а 60% зависит от питания и наличия вторичных причин (таких заболеваний как ожирение, сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз и т.п.) [1, 2, 4]. При этом, известны моногенные заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, например, наследственный дефицит липопротеинлипазы или наследственный дефицит апоС-II, где вклад генетики в развитие выраженной ГТГ более значительный [1]. У таких пациентов уровень ТГ без лечения составляет как правило более 10 ммоль/л, и для его нормализации применяется не только многокомпонентная гиполипидемическая терапия, но и экстракорпоральные методы лечения [1, 5]. В данной статье мы описываем клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки с выраженной ГТГ и новыми вероятно-патогенными вариантами в гене LPL:p. [(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)].

## Клинический случай

Пациентка Х. 43 года, обратилась в «КДЦ МЕДСИ на Белорусской» с жалобами на выраженное повышение уровня ТГ. Впервые повышение уровня ТГ – до 18 ммоль/л у пациентки было выявлено в возрасте 27 лет во время беременности, тогда же отмечалось повышение уровня глюкозы крови и был выставлен диагноз гестационный сахарный

диабет. Более ранние анализы липидного спектра не известны. После родов, на фоне гипогликемической и гиполипидемической диеты уровень глюкозы нормализовался, а уровень ТГ сохранялся повышенным (в диапазоне от 6 до 20 ммоль/л), гиполипидемическую терапию пациентка не получала. С 39 лет у пациентки стали отмечаться боли в эпигастральной области, а по данным МРТ и УЗИ были выявлены признаки хронического панкреатита. В 41 год на фоне строгой диеты со сниженным содержанием углеводов у пациентки отмечалось повышение уровня ТГ до 26,28 ммоль/л, при этом пациентка похудела на 10 кг (до 43 кг). В дальнейшем при возвращении к умеренной гиполипидемической диете со сниженным содержанием жиров уровень ТГ составил 16,27 ммоль/л, а вес стабилизировался в диапазоне 51–53 кг. В возрасте 42 году пациентка прошла обследование и была консультирована липидологом. При осмотре рост 162 см, вес 51,5 кг, кожных и сухожильных ксантом, периорбитальных ксантелазм и липойдной дуги роговицы не выявлено. Данных за наличие вторичных причин ГТГ не получено, алкоголь не употребляет. Выявлены начальные проявления атеросклероза брахиоцефальных артерий (локальное утолщение комплекса интима-медиа в устье правой общей сонной артерии до 1,0 мм). Рекомендовано: строгая гиполипидемическая диета с ограничением растительных и животных жиров, прием фенофибрата 145 мг/сут, эзетрола 10 мг/сут и проведение методов терапевтического афереза, однако технически пациентка не смогла проводить процедуры афереза. На фоне терапии уровень ТГ снизился до значения 2,04 ммоль/л. В дальнейшем уровень ТГ повысился до 3,69 ммоль/л и к терапии был добавлен омакор в дозе 1000 мг/сут, однако без положительного эффекта на уровень ТГ (уровень ТГ увеличился до 5,86 ммоль/л) и через месяц омакор был отменен. В последнем анализе уровень ТГ составил 2,68 ммоль/л (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра

Исследуемый параметр	2006 г. (27 лет) Без терапии	15.09.2008 (29 лет) Диета	25.01.2013 (34 года) Диета	18.11.13 (34 года) Диета	23.11.2020 (41 год) Строгая диета со сниженным содержанием углеводов	04.04.2021 (42 года) Диета	26.06.2021 (42 года) Строгая диета, фенофибрат 145 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут	11.05.2022 (43 года) Строгая диета, фенофибрат 145 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут	06.06.2022 (43 года) Строгая диета, фенофибрат 145 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут, омакор 1000 мг/сут	21.06.2022 (43 года) Строгая диета, фенофибрат 145 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут
Общий холестерин (ммоль/л)	5,4	3,47	3,91	4,7		5,88	2,3			2,3
ТГ, (ммоль/л)	18,1	20	6,0	9,97	26,28	16,27	2,04	3,69	5,86	2,68
ХС-ЛПВП, (ммоль/л)		0,4	0,5	0,2			0,66			0,61
ХС-ЛПНП, (ммоль/л)			1,75				0,7			1,2

### Данные генетического обследования

Учитывая выраженное повышение уровня ТГ, пациентке проводилась генетическая диагностика в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России на наличие патогенных или вероятно-патогенных вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) в генах LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1 и GPD1, ответственных за развитие моногенных синдромов с повышением уровня ТГ, ВНП в гене APOE, ответственных за развитие III типа гиперлипидемии. Для исключения полигенной гипертриглицеридемии (ГТГ) проводился расчет значений ШГР развития ГТГ: ШГР40 и сравнение с распределением значений ШГР40, полученными для популяционной выборки исследования ЭССЕ-ИВАНОВО (n=1883 чел) [6, 7].

Выделение ДНК было проведено с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия) из образца крови. Концентрацию ДНК определяли на флуориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Анализ проводили с помощью таргетной панели с использованием набора SeqCap EZ Prime Choice Library (Roche, Швейцария) на основе метода секвенирования следующего поколения (NGS) на секвенаторе Nextseq550 (Illumina, США). Диагностическая панель включает белок кодиру-

ющие регионы 242 генов и 2064 ВНП, входящих в различные шкалы генетического риска (ШГР) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). В анализ были включены 7 генов: LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1, GPD1, APOE и 1 ШГР – ШГР40 [6, 7]. Биоинформатический анализ данных проводился с применением специализированных программ: FastQC, Trimmomatic, Bwa mem, GATK, ANNOVAR и VEP. При анализе результатов в качестве референсной использовалась последовательность генома человека: Genome Reference Consortium Human Build 37 (GRCh37 – hg19). ВНП описаны согласно рекомендациям the Human Genome Variation Society (HGVS) ([www.hgvs.org](http://www.hgvs.org)). Оценка клинической значимости (патогенности) выявленных ВНП проводилась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [8], а также рекомендаций ACMG2015 [9], использовались базы данных OMIM, gnomAD, ClinVar, HGMD, LOVD и литературные данные [7]. Для пациентки проводился расчет взвешенной (weighted) ШГР40, включающей 40 ВНП с использованием b-коэффициентов из оригинальной работы [6] и сравнение с распределением значения ШГР40, полученными для популяционной выборки

исследования ЭССЕ-ИВАНОВО (n=1883 чел) [7]. Для оценки семейной агрегации проводилось определение трех ВНП chr8:19811693\_G/A, chr8:19811787\_A/G и rs121918393 у родственников пациентки методом секвенирования по Сенгеру на секвенаторе Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США). Все этапы секвенирования проводились согласно протоколам производителей. Исследование одобрено Независимым Этическим Комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Все участники исследования дали информированное согласие.

Получены данные за наличие двух новых гетерозиготных вероятно патогенных ВНП в гене LPL: chr8:19811693\_G/A (ENSP00000309757.6:p.Asp202Asn) и chr8:19811787\_A/G (ENSP00000309757.6:p.Tyr233Cys). Выявлен один редкий ВНП в гене APOE: chr19:45412013\_C/T (ENSP00000252486.3:p.Arg154Cys; rs121918393) и генотип (e3/e3). Данных за наличие других

патогенных или вероятно-патогенных ВНП в генах LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1 и GPD1 не получено. Данных за наличие III типа гиперлипидемии не получено. Данных за наличие полигенной ГТГ (значение ШГР40 более 90 перцентиля) не получено.

Дополнительно была оценена семейная агрегация трех ВНП: chr8:19811693\_G/A, chr8:19811787\_A/G и rs121918393 методом секвенирования по Сенгеру и проведено сопоставление генотипов с показателями уровня ТГ. Результаты представлены в таблице 2. Таким образом, у пациентки выявлено два вероятно-патогенных ВНП, находящихся по отношению к друг другу в транс-положении, являющиеся вероятной причиной гипертриглицеридемии. Учитывая данные семейной агрегации, ВНП гена APOE rs121918393, по видимому, не имеет отношения к ГТГ.

**Таблица 2.** Семейная агрегация трех ВНП, выявленных у пробанда

Показатель	Пробанд	Отец пробанда	Мать пробанда	Дочь пробанда (15 лет)	Дочь пробанда (6 лет)
Число аллелей ВНП LPL p.Asp202Asn (n)	1	0	1	1	1
Число аллелей ВНП LPL p.Tyr233Cys (n)	1	1	0	0	0
Число аллелей ВНП APOE rs121918393 (n)	1	0	1	1	1
Максимальный уровень ТГ (ммоль/л)	26	1,63	1,43	0,92	1,15

## Обсуждение

У пациентки с выраженной ГТГ, было выявлено два новых вероятно-патогенных ВНП в 5 экзоне гена LPL, находящихся по отношению к друг другу в транс-положении и являющихся вероятной причиной развития заболевания. Всего в мире известно более 200 ВНП в гене LPL, связанных с развитием выраженной ГТГ. Они могут располагаться в промоторном регионе, в экзонах гена, преимущественно в 5 и 6 экзоне, или в сайтах сплайсинга и нарушать синтез, секрецию или димеризацию липопротеинлипазы, что приводит к снижению ее активности [10]. Следует отметить, что нет строгой корреляции между активностью липопротеинлипазы и выраженностью ГТГ у пациентов с наличием патогенных ВНП гена LPL, в то же время от уровня остаточной активности липопротеинлипазы может зависеть эффективность гиполипидемической терапии [11–12].

Для лечения выраженной ГТГ и профилактики развития панкреатита рекомендуется применять

строгую диету с ограничением количества потребляемых калорий и жира в пище на уровне менее 20 г/сут, прекращение употребления алкоголя и терапию фибратами. В качестве дополнительной терапии рекомендуется прием омега-3 жирных кислот в дозе 2-4 г/сут. При неэффективности терапии возможно назначение антисенс ингибитора апо-СIII воланесорсена или процедур афереза [13].

В данном случае у пациентки на фоне соблюдения строгой гиполипидемической диеты с ограничением растительных и животных жиров, приема фенофибрата 145 мг/сут и эзетрола 10 мг/сут, удалось снизить уровень ТГ с 16,27 ммоль/л до 2,04-2,68 ммоль/л. Дополнительное применение эзетимиба у пациентов с выраженной ГТГ, вызванной наследственным дефицитом липопротеинлипазы и нарушением клиренса хиломикрон, может быть оправдано тем, что, во-первых, в клинических исследованиях монотерапия эзетимибом в дозе 10 мг/сут приводила к снижению уровня ТГ на 5-10%, при этом у лиц с гипертриглицеридемией снижение уровня ТГ может достигать более

20%, а во-вторых, при приеме эзетимиба происходит снижение синтеза АроВ-48 и как следствие уменьшение уровня хиломикрон [14-15]. В тоже время, хотя омега-3 жирные кислоты могут снижать выработку липопротеинов очень низкой плотности в печени, они включаются в хиломикроны и вносят вклад в повышение уровня ТГ за счет увеличения синтеза хиломикронов. Таким образом, у лиц, придерживающихся общего потребления жиров с пищей на уровне 20 г/сутки и менее, добавление 1–4 г омега-3 жирных кислот без сокращения потребления других ТГ с пищей будет означать дополнительную ежедневную жировую нагрузку на 5–20% [11]. В данном клиническом случае прием омакора в дозе 1000 мг/сут так же не имел

положительного эффекта на уровень ТГ – уровень ТГ у пациентки увеличился.

Отсутствие измерения активности липопротеинлипазы у пациентки *in vivo* и в эксперименте для каждой из двух выявленных мутаций гена LPL *in vitro* является ограничением данного исследования.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

### Conflict of interest

No conflict of interest declared.

### Список литературы / References

1. Sandesara PB, Virami SS, Fazio S, Shapiro MD. The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocr Rev.* 2019 Apr 1;40(2):537-557. doi: 10.1210/er.2018-00184.
2. Chepetova T.V., Meshkov A.N. Hypertriglyceridemia: etiology, pathogenesis, diagnostics. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2006;5(5):94-100. Russian. (Ченетова Т. В., Мешков А. Н. Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(5):94-100). doi: 10.26442/00403660.2021.04.200683.
3. Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D., Metelskaya V.A., Zbernakova Yu.V., Rotar O.P., et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):62-67. Russian. (Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. И., Метельская В. А., Жернакова Ю. В., Ротарь О. П., Шальнова С. А., Бойцов С. А. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования эссе-РФ за 2012-2014гг Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-67). doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
4. Ershova A.I., Al Rasbi D.O., Ivanova A.A., Aksenova Yu.O., Meshkov A.N. Secondary hyperlipidemia: etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(5):74-81. Russian. (Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., Аксенова Ю.О., Мешков А.Н. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. Российский кардиологический журнал. 2019;24(5):74-81). doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-74-81.
5. Konovalov G.A., Kukharchuk V.V., Pokrovskiy S.N. Extracorporeal treatment of Refractory dyslipidemia. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemias.* 2010;1(1):37-48. Russian. (Коновалов Г.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Экстракорпоральные методы лечения рефрактерных дислипидемий. Атеросклероз и дислипидемии. 2010;1(1):37-48).
6. Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.* 2013;45(11):1274-1283. doi: 10.1038/ng.2797.
7. Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenko M, Kiseleva AV, Zharikova AA, Vyatkin YV et al. Targeted Sequencing of 242 Clinically Important Genes in the Russian Population From the Ivanovo Region. *Front Genet.* 12(7):709419. doi: 10.3389/fgene.2021.709419.
8. Ryzbkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical Genetics.* 2019;18(2):3-23. Russian. (Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Маслеников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Зажлязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23). doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
10. Botta M, Maurer E, Ruscica M, Romeo S, Stulnig TM, Pingitore P. Deciphering the role of V200A and N291S mutations leading to LPL deficiency. *Atherosclerosis.* 2019;282:45-51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.004.
11. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol.* 2018;12(5):1234-1243.e5. doi: 10.1016/j.jacl.2018.05.013.
12. Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, Wang J, Digenio A, Alexander VJ et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12(4):920-927.e4. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.093.

13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;1(41):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
14. Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 2009;265(5):568-580. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x.
15. Kikuchi K, Nezu U, Inazumi K, Miyazaki T, Ono K, Orime K, et al. Double-blind randomized clinical trial of the effects of ezetimibe on postprandial hyperlipidaemia and hyperglycaemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(12):1093-1101. doi: 10.5551/jat.124



## Поздравляем с юбилеем

### К 90–летию со дня рождения Аронова Давида Мееровича

To the 90th anniversary of the birth  
David Meerovich Aronov

**30 октября 2022 г. исполняется 90 лет известному кардиологу и ученому, заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору Давиду Мееровичу Аронову.**

Д.М. Аронов родился в Бухаре в 1932 г. Прекрасные способности и сила характера позволили молодому человеку в 1949 г. поступить в Ташкентский Государственный медицинский институт и с отличием закончить его.

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

В 1959 г. Д.М. Аронов поступил в аспирантуру Института терапии АМН СССР в Москве, возглавляемого известным 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 своем институте.

Молодой ученый Д.М. Аронов активно и успешно работает как клиницист-исследователь в области изучения атеросклероза и коронарной болезни сердца. В 1968 г его научный руководитель Е.И.Чазов, возглавивший Институт терапии после

смерти А.Л. Мясникова, предложил Д.М.Аронову работу в первом в нашей стране отделении кардиологической реабилитации для разработки нового перспективного направления. С тех пор успешное развитие реабилитационного направления в кардиологии в СССР и России тесно связано с именем Д.М. Аронова.

Аронов Д.М. является основоположником кардиореабилитационной системы в стране. Разработки Д.М. Аронова в области кардиореабилитации положены в основу создания Государственной системы поэтапной реабилитации больных с инфарктом миокарда и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями в СССР и России.

В 1971 г. Д.М. Аронов защищает докторскую диссертацию, посвященную изучению патогенеза, диагностики, лечения и реабилитации больных коронарной болезнью сердца молодого возраста.

Д.М. Ароновым и его сотрудниками впервые была апробирована новая концепция по раннему ускорению темпов активации больных острым инфарктом миокарда в противовес господствовавшей в то время теории максимального покоя в течение многих недель. Им было организовано раннее назначение тренирующих нагрузок больным, перенесшим инфаркт миокарда. Для последовательного и системного применения реабилитационных мероприятий Д.М. Ароновым 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, в том числе в бытовых условиях.

Аронов Д.М. является крупным специалистом по применению нагрузочных проб в кардиологии. Д.М.Аронов первый в СССР разработал и выполнил нагрузочную пробу электрокардиографическую пробу у больных, перенесших инфаркт миокарда. Он автор новых для нашей страны работ по теоретическому обоснованию и применению функциональных проб в диагностике ишемической болезни сердца. Им внесён большой вклад в разработку методологии физических нагрузок и тренировок, применяемых в реабилитации и программах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Эти методы адаптированы к использованию в условиях современной России и используются в настоящее время.

Как лидер реабилитационного направления Д.М.Аронов в девяностые годы (годы социальных потрясений) в России еще более активизировал свою научную деятельность, стимулировал восстановление реабилитационного направления Российской Федерации. 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 Порядков и современных стандартов по кардиологической реабилитационной помощи, национальных клинических рекомендаций по реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (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.

Аронов Д.М. является автором 19 охраняемых объектов интеллектуальной собственности, 20 руководств, 17 монографий, 45 методических

рекомендаций и пособий для врачей, более 650 печатных работ в российских и зарубежных научных журналах, рецензируемых в системе ВАК и международных базах.

Д.М. Аронов издает ряд книг по кардиологии, которые становятся классическими для его последователей и учеников «Коронарная недостаточность у молодых» (1975), «Реабилитация больных ишемической болезнью сердца» в соавторстве с И.К. Шхвацабая (1978, 1988), главы «Функциональные пробы с физическими нагрузками» и «Врачебно-трудовая экспертиза и трудоспособность при сердечно-сосудистых заболеваниях» в руководстве для врачей по кардиологии под редакцией Е.И. Чазова (1982, 1992). В 2000 г. вышла его книга «Лечение и профилактика атеросклероза», в 2002 г. книга – «Функциональные пробы в кардиологии», в 2021 г. книга «Кардиореабилитация и вторичная профилактика». Для многих практикующих врачей книги Д.М. Аронова стали настольными.

Д.М. Аронов автор большого количества научно-популярных книг, предназначенных для широкого круга читателей, таких как «Сердце под защитой» (издана миллионным тиражом), «Как стать здоровыми после инфаркта миокарда». Он является лидером в создании образовательной программы для пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и их родственников.

Д.М. Аронов – основатель отечественной научной школы кардиологической реабилитации. Он талантливый педагог, воспитавший плеяду врачей-кардиологов, реабилитологов и научных сотрудников. Под руководством Д.М. Аронова защищено около 40 кандидатских и 6 докторских диссертаций.

Со свойственной ему энергией и энтузиазмом Д.М. Аронов проводит огромную научно-общественную работу. Он является председателем рабочей группы «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» и членом правления Российского кардиологического общества, членом правления Национального общества по атеросклерозу. Д.М. Аронов регулярно организывает Всероссийские конференции по кардиологической реабилитации и вторичной профилактике с широким привлечением к участию в них ведущих российских и зарубежных кардиологов. 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). Он член рабочей группы по реабилитации и физическим нагрузкам Европейской Ассоциации

по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации, член Европейского Общества Кардиологов, член правления международной Ассоциации «Друзья сердца по всему миру».

Д.М. Аронов – член редакционного совета семи отечественных и двух международных журналов. Он главный редактор журнала «CardioСоматика» (Кардиосоматика).

Будучи человеком с разносторонними интересами, большого личного обаяния, с огромным опытом практической лечебной работы Давид Меерович щедро делится своими знаниями. В научном и медицинском мире Д.М. Аронов пользуется большим авторитетом и заслуженным уважением, имеет репутацию серьезного ученого и прекрасного врача.

*Ученики, сотрудники и редколлегия журнала сердечно поздравляют дорогого Давида Мееровича Аронова с юбилеем и желают ему доброго здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов.*

# ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?



Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются основной причиной смерти, инвалидизации и расходов на медицинскую помощь в мире<sup>1,2</sup>



Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и его долгосрочное воздействие имеют причинно-следственную связь с развитием АССЗ и сердечно-сосудистых событий (ССС)<sup>3,4,5</sup>



Уровень ХС ЛНП является одним из модифицируемых факторов риска развития АССЗ и СССР<sup>3,4,5</sup>



75% пациентов с АССЗ не достигают целевых уровней ХС ЛНП несмотря на доступность различных видов гиполипидемической терапии<sup>5,6</sup>



**АССЗ без клинических проявлений** – бессимптомное образование атеросклеротических бляшек и скрытое повышение уровня ХС ЛНП

**Повышенный уровень ХС ЛНП выявлен** – увеличение риска развития АССЗ

**Уровень ХС ЛНП выше целевого** – коррекция липидснижающей терапии

**Уровень ХС ЛНП остается выше целевого** – АССЗ прогрессирует

**Достижение целевого уровня ХС ЛНП**

**1,4 ммоль/л** – очень высокий СС риск

**1,8 ммоль/л** – высокий СС риск



ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемия нижних конечностей), ССС – сердечно-сосудистое событие.

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2019;74(10):1376-1414. 2. Packard C, Chapman MJ, Sirtant M et al. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. Heart 2021;0:1-7. doi:10.1136/heartjnl-2020-318760. 3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham N et al. Impact of Lipids on Cardiovascular Health. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141-1156. 4. Kotseva K, De Backer G, De Backer G et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. European Journal of Preventive Cardiology. 2019;26(8):824-835. 5. Vrablik et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. Atherosclerosis. 2021;334:66-75. 6. Ray K et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. European Journal of Preventive Cardiology. 2021;28:1279-1289.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

# 7 из 10

пациентов **не достигают** целевых показателей ХС ЛНП даже на интенсивной терапии статинами<sup>1-3</sup>



**Коррекция гиперхолестеринемии  
вносит наибольший вклад\*  
В УВЕЛИЧЕНИЕ  
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ<sup>4</sup>**

\* По сравнению с другими факторами риска.

1. Ежов М.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017. Т. 3. С. 5–22. 2. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Heart Journal 2019 -doi: 10.1093/eurheartj/ehz455). 3. Kotseva K. EUROASPIRE V Reaching lipid targets in coronary patients: Temporary trends and state of the art. European Society of Cardiology Congress, 25-29 August. Munich; 2018. 4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med. 2007 Jun 7;356(23):2388-98. doi: 10.1056/NEJMsa053935. PMID: 17554120.

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11

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

**sanofi**

MAF-RU-2202425

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

- В журнале «Атеросклероз и дислипидемии» публикуются оригинальные статьи и обзоры, связанные с исследованиями липидного метаболизма, маркеров воспаления и тромбоза, нарушений липидного обмена, патологии сосудов, факторов риска и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, профилактики атеросклероза и его осложнений.
- Вопросы, касающиеся публикации материалов и статей, должны направляться по электронному адресу JAD\_cardio@mail.ru. Все рукописи принимаются через сайт [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru).
- 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, абстракт и конфликт интересов 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, а также ORCID каждого автора. Необходимо указать контактное лицо (автора, ответственного за переписку), его телефон (с кодом города и страны) и электронную почту.
- При оформлении текста используйте общепринятую международную систему единиц и сокращений при указании единиц измерения; при первом упоминании аббревиатуры как в тексте, так и в абстракте необходимо написать текст полностью, без сокращений, с указанием используемой аббревиатуры в скобках (далее расшифровка аббревиатуры не требуется); таблицы и рисунки располагаются по ходу текста (название указывается над таблицей/рисунком, а примечание в виде сноски со списком всех использованных аббревиатур в алфавитном порядке с расшифровкой под таблицей/рисунком). Более детально с правилами оформления текста вы можете ознакомиться на сайте журнала ([www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)).
- В разделе «Благодарности» указываются лица, которые оказали помощь и поддержку при проведении исследования, но не отвечают критериям авторства.
- В разделе «Конфликт интересов» укажите все варианты финансовой и материальной поддержки исследования, описанного в рукописи, а также проделанной работы (например, номер гранта и финансирующую организацию, отдельного автора). Оформляется на двух языках, русском и английском.
- Список литературы должен быть представлен в порядке цитирования. Ссылки на литературные источники должны быть приведены согласно принятому журналом стандарту (необходимо ознакомиться на сайте журнала [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)). Указываются фамилии и инициалы всех авторов. Ссылки на русские печатные работы должны быть указаны на двух языках, русском и английском, согласно оригинальной публикации. Авторы несут ответственность за точность и полноту представленных ссылок на литературные источники, а также за точность и аккуратность цитирований, представленных в тексте.
- При подготовке рукописи к подаче на рецензию необходимо ознакомиться с полной версией раздела «Правила для авторов», размещенной на сайте журнала ([www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)).

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