

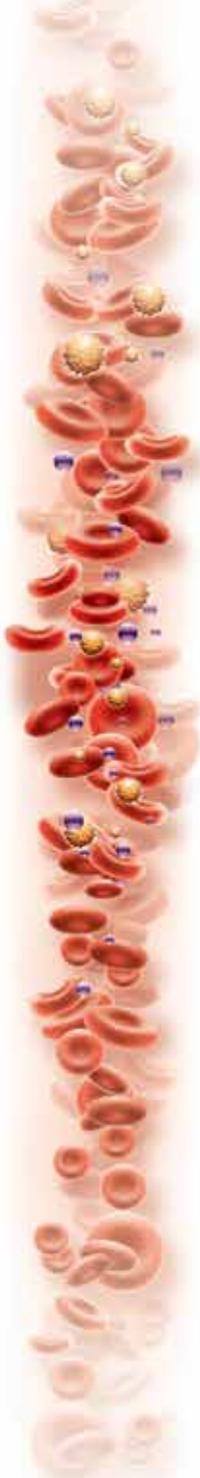
# АТЕРОСКЛЕРОЗ И ДИСЛИПИДЕМИИ

Journal of ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDEMIAS



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

ISSN 2219-8202



## В номере

### *Оригинальные статьи*

Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС

Оценка динамики параметров каротидной атеросклеротической бляшки для контроля адекватности вторичной профилактики острого коронарного синдрома: обоснование и дизайн исследования

Влияние терапии агонистами глюкагоноподобного пептида 1 типа на состояние белой и бурой жировой ткани по данным магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с ожирением

Клинико-биохимические параметры, ассоциированные с изменением структуры ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом

### *Резолюция Совета экспертов*

Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска



## 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

### № 1 (50) 2023

#### 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:

ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова»

121552, Россия, Москва,

ул. Академика Чазова, 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° 1 (50) 2023

### 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:

National Medical Research centre of cardiology named after academician E.I. Chazov, Atherosclerosis Department 15a, Academician Chazov 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

### Оригинальные статьи

#### **Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС**

У.В. Чубыкина, М.В. Ежов, Т.А. Рожкова, Б.М. Тамаева, А.А. Соколов, А.И. Ершова и др. .... 5

#### **Оценка динамики параметров каротидной атеросклеротической бляшки для контроля адекватности вторичной профилактики острого коронарного синдрома: обоснование и дизайн исследования**

Л.Л. Берштейн, С.А. Болдуева, И.Н. Кочанов, М.Д. Лунина, Т.В. Найден, П.С. Подметин, Д.С. Евдокимов, Б.М. Танделов, С.А. Сайганов ..... 19

#### **Влияние терапии агонистами глюкагоноподобного пептида 1 типа на состояние белой и бурой жировой ткани по данным магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с ожирением**

Н.С. Курочкина, С.Г. Саакян, Д.В. Устюжанин, Ю.А. Прус, Д.Н. Нозадзе, И.В. Сергиенко, М.А. Шария ..... 28

#### **Клинико-биохимические параметры, ассоциированные с изменением структуры ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом**

А.В. Аникина, М.Е. Амелин, Л.В. Щербакова, Ю.И. Рагино ..... 37

### Резолюция Совета экспертов

#### **Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска**

В.С. Гуревич, Н.А. Козиолова, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, А.С. Алиева, Т.В. Вавилова, А.В. Панов, А.Г. Обрезан, Г.П. Арутюнов, В. Ю. Калашников, В.О. Константинов ..... 47

**Правила для авторов** ..... 55

## Contents

### Original Articles

#### **A five-year follow-up period in homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the RENAISSANCE registry**

U.V. Chubykina, M.V. Ezhov, T.A. Rozhkova, B.M. Tamaeva, A.A. Sokolov, A.I. Ershova ..... 5

#### **Assessment of carotid atherosclerotic plaque parameters changes to control the efficacy of secondary prevention after acute coronary syndrome: rationale and design of the study**

L.L. Bershtein, S.A. Boldueva, I.N. Kochanov, M.D. Lunina, T.V. Naiden, PS Podmetin, D.S. Evdokimov, B.M. Tandelov, S.A. Saiganov ..... 19

#### **The effect of glucagon-like peptide 1 agonists on white and brown adipose tissue according to magnetic resonance spectroscopy in obese patients**

N.S. Kurochkina, S.G. Saakyan, D.V. Ustyuzhanin, Yu.A. Prus, D.N. Nozadze, I.V. Sergienko, M.A. Shariaa ..... 28

#### **Clinical and biochemical parameters associated with changes in the structure of the achilles tendon in men with atherosclerosis**

A.V. Anikina, M.E. Amelin, L.V. Shcherbakova, Yu.I. Ragino ..... 37

### Council of Experts Resolution

#### **Unsolved problems of dyslipidemia and residual cardiovascular risk**

V.S. Gurevich, N.A. Koziolova, M.V. Ezhov, I.V. Sergienko, A.S. Alieva, T.V. Vavilova, A.V. Panov, A.G. Obrezan, G.P. Arutyunov, V.Y. Kalashnikov, V.O. Konstantinov ..... 47

**Instructions for authors** ..... 55

# Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001

© У.В. Чубыкина<sup>1</sup>, М.В. Ежов<sup>1</sup>, Т.А. Рожкова<sup>1</sup>, Б.М. Тамаева<sup>1</sup>, А.А. Соколов<sup>1</sup>, А.И. Ершова<sup>2</sup>, А.Н. Мешков<sup>1, 2</sup>, В.И. Михайлина<sup>2</sup>, А.В. Блохина<sup>2</sup>, А.С. Лимонова<sup>2</sup>, О.В. Копылова<sup>2</sup>, И.И. Шапошник<sup>3</sup>, В.В. Генкель<sup>3</sup>, В.С. Гуревич<sup>4, 5, 6</sup>, С.А. Уразгильдеева<sup>4, 6</sup>, А.В. Трегубов<sup>4, 6</sup>, М.В. Музалевская<sup>4, 6</sup>, М.И. Воевода<sup>7</sup>, О.В. Тимошенко<sup>7</sup>, Е.В. Шахтшнейдер<sup>7</sup>, Ю.И. Рагино<sup>7</sup>, И.В. Леонтьева<sup>8</sup>, Л.В. Егоров<sup>8</sup>, И.Н. Захарова<sup>9</sup>, И.И. Пшеничникова<sup>9</sup>, Д.И. Садыкова<sup>10</sup>, Е.С. Слестникова<sup>11</sup>, Л.Ф. Галимова<sup>10, 11</sup>, Е.Д. Космачева<sup>12</sup>, А.М. Намитоков<sup>12</sup>, А.С. Алиева<sup>13</sup>, А.С. Галявич<sup>10</sup>, З.Ф. Ким<sup>10, 14</sup>, В.А. Корнева<sup>15</sup>, Т.Ю. Кузнецова<sup>15</sup>, А.Е. Филиппов<sup>16, 17</sup>, А.М. Туктаров<sup>16, 17</sup>, А.С. Воробьев<sup>18</sup>, И.Д. Астраханцева<sup>18</sup>, Д.Ю. Богданов<sup>19</sup>, М.А. Качковский<sup>20</sup>, А.В. Егорова<sup>21</sup>, В.О. Константинов<sup>22</sup>, М.П. Серебrenицкая<sup>22</sup>, В.К. Зафираки<sup>23</sup>, Н.Н. Бизяева<sup>24</sup>, Н.Г. Андросюк<sup>25</sup>, М.А. Киселева<sup>25</sup>, Ю.Г. Григорьева<sup>25</sup>, О.Ю. Кореннова<sup>26</sup>, Ю.Е. Юхина<sup>26</sup>, М.Д. Девятова<sup>27</sup>, О.Н. Иванова<sup>28</sup>, П.А. Васильев<sup>28</sup>, И.В. Авдеева<sup>29</sup>, В.Э. Олейников<sup>29</sup>, Ю.А. Воробьева<sup>30</sup>, Ю.А. Ермакова<sup>30</sup>, Н.В. Муха<sup>31</sup>, Д.Н. Зайцев<sup>31</sup>, М.В. Зыков<sup>32</sup>, А.В. Исаева<sup>33</sup>, Т.И. Петелина<sup>34</sup>, Е.В. Микова<sup>34</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, 15А, Москва, 121552, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Петроверигский пер., 10, Москва, 101990, Российская Федерация;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Воровского, 64, Челябинск, Челябинская обл., 454092, Российская Федерация;

<sup>4</sup> Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация;

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Пискаревский пр., 47, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация;

<sup>6</sup> ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, пр. Культуры, 4, Санкт-Петербург, 194291, Российская Федерация;

<sup>7</sup> НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1, Российская Федерация;

<sup>8</sup> Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», ул. Талдомская, 2, Москва, 125412, Российская Федерация;

<sup>9</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Российская Федерация;

<sup>10</sup> ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ул. Бутлерова, 49, Казань, Респ. Татарстан, 420012, Российская Федерация;

- <sup>11</sup> ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Оренбургский тракт, 140, Казань, Респ. Татарстан, 420064, Российская Федерация;
- <sup>12</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая Клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, 167, Краснодар, Краснодарский край, 350901, Российская Федерация;
- <sup>13</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация;
- <sup>14</sup> Городская клиническая больница №7, ул. Маршала Чуйкова, 54, Казань, Республика Татарстан, 420132, Российская Федерация;
- <sup>15</sup> ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Респ. Карелия, 185035, Российская Федерация;
- <sup>16</sup> ООО «ММЦ «СОГАЗ», Чебоксарский пер., д.1/6 лит. «а», Санкт-Петербург, 191186, Российская Федерация;
- <sup>17</sup> ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация;
- <sup>18</sup> БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», пр. Ленина, 69/1, Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ, 628403, Российская Федерация;
- <sup>19</sup> КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1», Садовая ул., 22, Владивосток, Приморский край, 690078, Российская Федерация;
- <sup>20</sup> Медицинский университет «Реавиз», Многопрофильная клиника РЕАВИЗ, ул. Советской Армии, 243, Самара, 443011, Российская Федерация;
- <sup>21</sup> ГБУЗ «Самарская городская поликлиника №1», ул. Маршала Устинова, 10, Самара, Самарская обл., 443028, Российская Федерация;
- <sup>22</sup> ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», ул. Народная, 21к2, Санкт-Петербург, 193079, Российская Федерация;
- <sup>23</sup> ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», ул. Красных Партизан, 6, корпус 2, Краснодар, Прикубанский внутригородской округ, Краснодарский край, 350012, Российская Федерация;
- <sup>24</sup> ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», ул. Сибирская, 84, Пермь, 614002, Российская Федерация;
- <sup>25</sup> ГБУЗ АО «Областной кардиологический диспансер», ул. Адмирала Нахимова, 133, Астрахань, 414018, Российская Федерация;
- <sup>26</sup> БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер», ул. Лермонтова, 41, Омск, 644024, Российская Федерация;
- <sup>27</sup> ГАУЗ СО «ЦГКБ №3», ул. Братьев Быковых, 16, Екатеринбург, 620027, Российская Федерация;
- <sup>28</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Российская Федерация;
- <sup>29</sup> ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ул. Красная, 40, Пенза, Пензенская обл., 440026, Российская Федерация;
- <sup>30</sup> КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», ул. Малахова, 46, Барнаул, Алтайский край, 656055, Российская Федерация;
- <sup>31</sup> ФГБУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, ул. Горького, 39А, г. Чита, Забайкальский край, 672000, Российская Федерация;
- <sup>32</sup> ГБУЗ «ГБ №4 г. Сочи» МЗ КК, ул. Туапсинская, 1, Сочи, Краснодарский край, 354057, Российская Федерация;
- <sup>33</sup> ГАУЗ СО «ЦГБ №20», ул. Дагестанская, 3, г. Екатеринбург, 620010, Российская Федерация;
- <sup>34</sup> Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, 625026, ул. Мельникайте, 111, Тюмень, Тюменская обл., 625026, Российская Федерация.

**Абстракт**

**Целью исследования** явилась оценка эффективности и приверженности гиполипидемической терапии, частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС) в течение пятилетнего периода наблюдения в регистре РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СГХС и пациЕНтов очень высокого сЕрдечно-Сосудистого риска с недоСтАточной эффектиВноСтью, проводимой гиполипидемической терапией).

**Материал и методы.** РЕНЕССАНС является открытым национальным наблюдательным исследованием и включает больных с СГХС. Учитывали наличие факторов риска атеросклероза, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, гиполипидемическую терапию. В каждом центре выполняли определение концентрации: общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. В некоторых центрах проводили измерение уровня липопротеида(а). При оценке частоты конечной точки, включавшей фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения (ССО), проводили анализ Каплана-Майера.

**Результаты.** В регистр включены 17 больных с гомозиготной СГХС (средний возраст  $22 \pm 13$  лет, 65% женского пола, 29% дети) и 2288 пациентов с гетерозиготной СГХС ( $48 \pm 16$  лет, 57% женского пола, 6% дети). В группе гомозиготной СГХС за период наблюдения  $74 \pm 13$  месяцев ССО зарегистрированы у 5 (29%) пациентов, многокомпонентную гиполипидемическую терапию получали 94%, и ни один больной не достиг целевого уровня ХС ЛНП. В группе гетерозиготной СГХС динамическое наблюдение проведено у 1067 (47%) пациентов в течение  $32 \pm 27$  месяцев, конечная точка зарегистрирована у 10% больных. Мужской пол (относительный риск 1,7; 95% доверительный интервал 1,2–2,6;  $p < 0,01$ ), гипертония (3,8; 2,3–6,2;  $p < 0,001$ ), ишемическая болезнь сердца (9,3; 5,6–15,3;  $p < 0,001$ ), отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) (2,6; 1,5–4,5;  $p < 0,001$ ) и концентрация липопротеида(а)  $\geq 30$  мг/дл (2,2; 1,0–4,7;  $p < 0,05$ ) явились предикторами развития ССО. Частота назначения трехкомпонентной гиполипидемической терапии с ингибиторами PCSK9 возросла с 2 до 9%, а достижение целевого уровня ХС ЛНП – с 2 до 14% ( $p < 0,001$  для обоих).

**Заключение.** Пятилетнее наблюдение за участниками регистра РЕНЕССАНС демонстрирует увеличение использования многокомпонентных схем лечения. Мужской пол, гипертония, ишемическая болезнь сердца, отягощенный анамнез по ССЗ и концентрация липопротеида(а)  $\geq 30$  мг/дл остаются ведущими факторами, ассоциированными с увеличением риска развития ССО.

**Ключевые слова:** гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия; регистр; атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; гиполипидемическая терапия.

### **A five-year follow-up period in homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the RENAISSANCE registry**

U.V. Chubykina<sup>1</sup>, M.V. Ezhov<sup>1</sup>, T.A. Rozhkova<sup>1</sup>, B.M. Tamaeva<sup>1</sup>, A.A. Sokolov<sup>1</sup>, A.I. Ershova<sup>2</sup>, A.N. Meshkov<sup>1, 2</sup>, V.I. Mikhailina<sup>2</sup>, A.V. Blokhina<sup>2</sup>, A.S. Limonova<sup>2</sup>, O.V. Kopylova<sup>2</sup>, I.I. Shaposhnik<sup>3</sup>, V.V. Genkel<sup>3</sup>, V.S. Gurevich<sup>4, 5, 6</sup>, S.A. Urazgildeeva<sup>4, 6</sup>, A.V. Tregubov<sup>4, 6</sup>, M.V. Muzalevskaya<sup>4, 6</sup>, M.I. Voevoda<sup>7</sup>, O.V. Timoshchenko<sup>7</sup>, E.V. Shakhtshneider<sup>7</sup>, Yu.I. Ragino<sup>7</sup>, I.V. Leontyeva<sup>8</sup>, L.V. Egorov<sup>8</sup>, I.N. Zakharova<sup>9</sup>, I.I. Pshenichnikova<sup>9</sup>, D.I. Sadykova<sup>10</sup>, E.S. Slastnikova<sup>11</sup>, L.F. Galimova<sup>10, 11</sup>, E.D. Kosmacheva<sup>12</sup>, A.M. Namitokov<sup>12</sup>, A.S. Alieva<sup>13</sup>, A.S. Galyavich<sup>10</sup>, Z.F. Kim<sup>14</sup>, V.A. Korneva<sup>15</sup>, T.Yu. Kuznetsova<sup>15</sup>, A.E. Filippov<sup>16, 17</sup>, A.M. Tuktarov<sup>16, 17</sup>, A.S. Vorobyov<sup>18</sup>, I.D. Astrakhantseva<sup>18</sup>, D.Yu. Bogdanov<sup>19</sup>, M.A. Kachkovsky<sup>20</sup>, A.V. Egorova<sup>21</sup>, V.O. Konstantinov<sup>22</sup>, M.P. Serebrenitskaya<sup>22</sup>, V.K. Zafiraki<sup>23</sup>, N.N. Bizyaeva<sup>24</sup>, N.G. Androsyuk<sup>25</sup>, M.A. Kiseleva<sup>25</sup>, Yu.G. Grigorieva<sup>25</sup>, O.Yu. Korennova<sup>26</sup>, Yu.E. Yukhina<sup>26</sup>, M.D. Devyatova<sup>27</sup>, O.N. Ivanova<sup>28</sup>, P.A. Vasiliev<sup>28</sup>, I.V. Avdeeva<sup>29</sup>, V.E. Oleinikov<sup>29</sup>, Yu.A. Vorobieva<sup>30</sup>, Yu.A. Ermakova<sup>30</sup>, N.V. Mukha<sup>31</sup>, D.N. Zaitsev<sup>31</sup>, M.V. Zыkov<sup>32</sup>, A.V. Isaeva<sup>33</sup>, T.I. Petelina<sup>34</sup>, E.V. Mikova<sup>34</sup>

**Abstract**

**Summary.** The aim of the study was to evaluate the effectiveness and adherence to lipid-lowering therapy (LLT), the frequency of cardiovascular outcomes (CVO) in homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) patients during a five-year follow-up period of the RENAISSANCE registry (Registry of patients with familial hypercholesterolemia and very high cardiovascular risk with insufficient effect of hypolipidemic therapy).

**Methods.** The RENAISSANCE registry is an open, national, observational study and includes FH patients. We took into consideration atherosclerosis risk factors and history of cardiovascular diseases (CVD), adherence to LLT. Concentrations of total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol were measured in blood serum in all centers. Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level was defined according to Friedewald formula. The concentration of lipoprotein(a) was measured by enzyme-linked immunosorbent assay in serum in some centers. Kaplan-Meier analysis was performed to assess the frequency of fatal and nonfatal CVO.

**Results.** The registry consisted of 17 homozygous FH patients (mean age  $22 \pm 13$  years, 65% female, 29% children) and heterozygous FH 2288 patients ( $48 \pm 16$  years, 57% female, 6% children). In the homozygous FH group during the follow-up duration of  $74 \pm 13$  months, endpoint was registered in 5 (29%) patients, 94% received combination LLT, none of the patients reached the target LDL-C level. Data of 1067 (47%) patients who had follow-up visits were obtained in heterozygous FH group, follow-up duration  $32 \pm 27$  months, 108 (10%) patients experienced endpoint. Male sex (hazard ratio 1.7; 95% confidence interval 1.2–2.6  $p < 0.01$ ), hypertension (3.8; 2.3–6.2;  $p < 0.001$ ), ischemic heart disease (9.3; 5.6–15.3;  $p < 0.001$ ), family history of CVD (2.6; 1.5–4.5;  $p < 0.001$ ) and lipoprotein(a) level  $\geq 30$  mg/dl (2.2; 1.0–4.7;  $p < 0.05$ ) were predictors of CVD. The frequency of prescribing three-component LLT with PCSK9 inhibitors increased from 2 to 9%, and the achievement of the LDL-C target level increased from 2 to 14% ( $p < 0.001$  for both).

**Conclusion.** A five-year follow-up of participants in the RENAISSANCE registry shows an increase in the use of combination LLT. Male sex, hypertension, ischemic heart disease, family history of CVD and lipoprotein(a) concentration  $\geq 30$  mg/dl remain the leading factors associated with new CVD increased.

**Key words:** heterozygous familial hypercholesterolemia; homozygous familial hypercholesterolemia; registry; atherosclerotic cardiovascular diseases; lipid-lowering therapy.

**Введение**

Липидная теория атеросклероза является одним из величайших открытий XX века [1, 2]. В 1913 году российским ученым Николаем Николаевичем Аничковым была показана первостепенная роль холестерина в атероматозном изменении сосудистой стенки [3, 4]. Это открытие стало новой эрой в изучении атеросклероза, и на сегодняшний день анализ эпидемиологических данных, исследований с менделевской рандомизацией, рандомизированных клинических исследований демонстрирует причинно-следственную связь между холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [5].

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является самым распространенным моногенным заболеванием, которое характеризуется повышенным уровнем ХС ЛНП и развитием атеросклеротических ССЗ в молодом возрасте [6, 7]. СГХС имеет аутосомно-доминантный тип наследования и обусловлена наличием патогенных мутаций в гене рецептора ЛНП (*LDLR*), аполипопротеина В (*APOB*) и пропротеин конвертазы субтилизин-кксин 9 типа (*PCSK9*) [8]. Каждый из этих генов

кодирует специфический белок, который участвует в клиренсе ХС ЛНП из кровотока. Гетерозиготная СГХС встречается значительно чаще и обусловлена наследованием одной мутантной аллели в одном из трех генов, тогда как более редкий вариант – гомозиготная СГХС опосредована наследованием двух мутантных аллелей в одном из генов. Промежуточное положение между гомо- и гетерозиготной СГХС занимает так называемая комбинированная гетерозиготная СГХС, которая обусловлена наследованием разных мутаций в пределах одного и того же гена (compound heterozygosity genotype – компундные гетерозиготы) или мутантных аллелей двух из трех генов (double heterozygosity phenotype – двойные гетерозиготы) [7]. Согласно последним международным оценкам, по крайней мере один из 313 человек имеет гетерозиготную СГХС [9], в РФ – один из 173 [10]. Наиболее тяжелая форма СГХС – гомозиготный вариант встречается у одного из 300000 человек [9, 11]. Больные с гомозиготной СГХС имеют значительно более высокие уровни ХС ЛНП и более раннюю манифестацию ишемической болезни сердца (ИБС), чем с гетерозиготной формой [6]. При гетерозиготной СГХС концентрация ХС ЛНП варьирует от 5 до 13 ммоль/л, при гомозиготной превышает 13 ммоль/л [6].

В 2017 году Национальное общество по изучению атеросклероза инициировало проведение в РФ регистра РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с неопределенной эффективностью, проводимой гиполипидемической терапией, NCT02208869) [12]. РЕНЕССАНС охватывает лиц с гетеро- и гомозиготной СГХС. Регистр является частью созданных Европейским обществом атеросклероза (European Atherosclerotic society [EAS]) всемирной инициативы Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC, NCT04272697), включающей более 70 тысяч пациентов из 70 стран-участниц [13], и международного регистра пациентов с гомозиготной СГХС (Homozygous Familial Hypercholesterolemia International Clinical Collaboration (HICC) registry, NCT04815005), включающего более 750 пациентов из 38 стран-участниц [14].

Несмотря на накопленные знания и достижения в диагностике и лечении, истинная распространенность СГХС неизвестна в 90% стран [9]. Согласно недавно опубликованному отчету FHSC, менее 40% пациентов с СГХС выявлены в возрасте до 40 лет и только 2,7% пациентов достигли уровня ХС ЛНП

менее 1,8 ммоль/л [13]. Представленная работа посвящена пятилетнему периоду наблюдения за пациентами в регистре РЕНЕССАНС, оценке частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО), эффективности и приверженности гиполипидемической терапии (ГЛТ).

## Материалы и методы

Анализ проведен на основании данных открытого национального наблюдательного исследования – регистра РЕНЕССАНС [12], который включает больных с гетерозиготной и гомозиготной СГХС.

В исследование были включены пациенты с определенной и вероятной гетерозиготной СГХС, диагностированной с использованием критериев голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)) и критериев Саймона Брума (Simon Broome Registry), и гомозиготной СГХС, диагностированной с помощью критериев, предложенных Европейским обществом кардиологов [15].

Больные включались в 36 центрах-участниках из 21 региона РФ за период с 2017 по второй квартал 2022 года (рис. 1).

**Рисунок 1.** Динамика включения пациентов в регистр и расширение структуры липидных центров



*Примечание.* Список регионов-участников: Москва, Санкт-Петербург, Самарская область, Краснодарский край, Республика Карелия, Республика Татарстан, Новосибирская область, Ставропольский край, Челябинская область, Ханты-Мансийский автономный округ, Приморский край, Воронежская область, Пермский край, Омская область, Волгоградская область, Астраханская область, Тюменская область, Свердловская область, Кемеровская область, Ивановская область и Забайкальский край.

После подписания информированного согласия пациенты были опрошены и осмотрены врачами-участниками регистра. Врачи заполняли формы в бумажном и электронном виде. Сбор анамнеза включал информацию о наличии факторов риска атеросклероза и имеющихся ССЗ, соблюдении диеты и приеме ГЛТ. Лица, включенные в иссле-

дование, проходили исходное и контрольное обследование в медицинских центрах-участниках программы. В каждом центре выполняли определение концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови. Содержание ХС ЛНП рассчитывали

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией

Показатель	Гомозиготная СГХС (n=17)
Мужской пол	6 (35%)
Возраст, годы	22 ± 13
Возраст постановки диагноза СГХС, годы	10 ± 8
Возраст включения в регистр, годы	21 ± 13
Возраст манифестации ССЗ*, годы	20 ± 11
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ (≤55 лет – для мужчин, ≤60 лет – для женщин)	6 (35%)
Избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25 м <sup>2</sup> )	6 (35%)
Гипертония	3 (18%)
<b>Фенотипические знаки СГХС</b>	
Ксантомы	16 (94%)
Липоидная дуга роговицы	10 (59%)
<b>Сердечно-сосудистые заболевания</b>	
Ишемическая болезнь сердца	9 (53%)
Инфаркт миокарда	2 (12%)
Чрескожное коронарное вмешательство	2 (12%)
Коронарное шунтирование	3 (18%)
Стеноз аортального клапана	6 (35%)
Надклапанный стеноз аортального клапана	2 (12%)
Реваскуляризация сонных артерий	1 (6%)
<b>Липидный профиль (максимальные уровни)</b>	
Общий холестерин, ммоль/л	17,1 ± 4,1
ХС ЛНП, ммоль/л	16,1 ± 2,7
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 ± 0,6
Триглицериды, ммоль/л	1,2 ± 0,7
Липопротеид(а), мг/дл	71 [46; 134]

Примечания: СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности. \*Ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сонных или бедренных артерий более 50%, клапанный или надклапанный стеноз аортального клапана.

по формуле Фридвальда:  $ХС\ ЛНП = ОХС - ХС\ ЛВП - ТГ / 2,2$  (ммоль/л). В некоторых центрах определяли уровень липопротеид(а) [Лп(а)] и проводили генетический анализ дислипидемии. Сбор и анализ данных осуществляет компания Астон Групп (г. Москва, Россия).

Повторный визит проводился при личном контакте врач-пациент или интерактивном интервью (телефонный звонок или электронная почта) для оценки эффективности принимаемой ГЛТ и факта ССО. Конечная точка включала случаи фатальных и нефатальных ССО, в том числе операции реваскуляризации и госпитализации по ухудшению течения ИБС.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 24; IBM USA.

## Результаты

### Общая характеристика

В представленный анализ были включены данные 2305 пациентов с СГХС, динамика включения которых показана на рис. 1. Среди 2305 пациентов с СГХС 86% (n=1981) являются индексными пациентами, из них у 40% (n=799) имеется информация о 2261 родственнике. Среди родственников обследованы и имеют установленный диагноз СГХС 9% (n=211) пациентов: 1-я степень родства – 89%, 2-я степень родства – 10% и 1% – третья степень родства. Ежегодная динамика включения пациентов в регистр составила 274 ± 81 пациент.

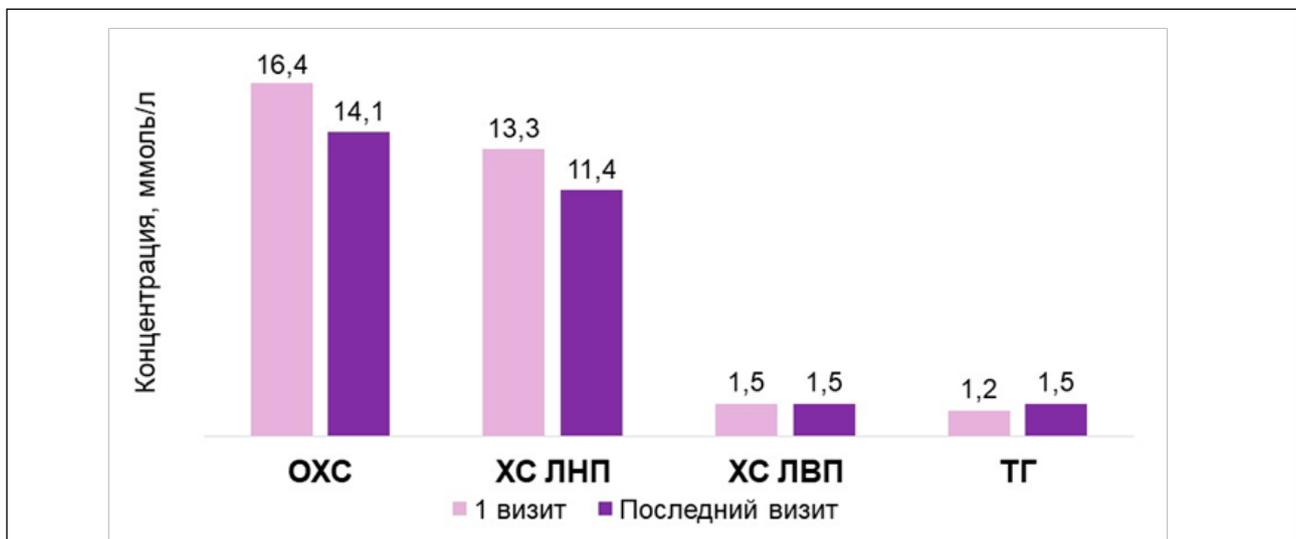
### Гомозиготная СГХС

В регистр включены 17 больных с гомозиготной СГХС: 71% (n=12) взрослые и 29% (n=5) дети. ДНК-секвенирование проведено у 82% (n=14)

**Таблица 2.** Гиполипидемическая терапия у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (n=17)

Гиполипидемическая терапия	Первый визит	Последний визит	p
Без терапии	1 (6%)*	1 (6%)*	1,0
Статины + эзетимиб	16 (94%)	2 (12%)	<0,001
Статины + эзетимиб + ингибиторы PCSK9	0 (0%)	7 (40%)	<0,01
Статины + эзетимиб + аферез	0 (0%)	4 (24%)	0,1
Статины + эзетимиб + ингибиторы PCSK9 + аферез	0 (0%)	3 (18%)	0,2

Примечания: PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа. \*Возраст пациента без гиполипидемической терапии – два года.

**Рисунок 2.** Гиполипидемическая терапия у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (n=17)

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

пациентов, у 11 больных генетически верифицирована компаундная гетерозиготная СГХС и у троих – истинная гомозиготная форма.

Клинические характеристики пациентов с гомозиготной СГХС представлены в таблице 1.

Фенотипические признаки СГХС выявлялись у преобладающей доли больных, частота ксантомотоза достигала 94%. Не отмечено случаев сахарного диабета, курения и эпизодов нарушения мозгового кровообращения. ИБС выявлена у 53% пациентов и стеноз аортального клапана – у 35%. Среди больных с измеренным уровнем липопротеида(а) частота повышения его концентрации более 30 мг/дл достигала 89% (у 8 из 9 пациентов).

За период наблюдения  $74 \pm 13$  месяцев зарегистрировано 5 ССО у четырех пациентов: одна операция коронарного шунтирования, одна каротидная эндартерэктомия, одно протезирование аортального клапана и у двоих пациентов внезапная сердечная смерть. По причине осложнений течения новой

коронавирусной инфекции умер один пациент.

При включении в регистр 94% (n=16) пациентов принимали статины в режиме высокой интенсивности и эзетимиб. В ходе наблюдения 82% (n=14) больных проведена интенсификация ГЛТ (табл. 2). Троим пациентам одобрена Министерством здравоохранения РФ терапия препаратом из класса ингибиторов микросомального белка-переносчика триглицеридов ломитапидом (не зарегистрирован на территории РФ).

На рисунке 2 представлена динамика показателей липидного профиля у пациентов с гомозиготной СГХС. За время наблюдения удалось добиться снижения уровня ОХС на 14% и ХС ЛНП на 15%. Целевых уровней ХС ЛНП не достиг ни один больной.

#### Гетерозиготная СГХС

В исследование включено 2288 пациентов с гетерозиготной СГХС: 94% (n=2151) взрослых, среди них 27% (n=581) в возрасте моложе 40 лет,

**Таблица 3.** Общая характеристика пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

Показатель	Гетерозиготная СГХС (n=2288)
Мужской пол	973 (43%)
Возраст, годы	48 ± 16
Возраст постановки диагноза СГХС, годы	46 ± 16
Возраст включения в регистр, годы	49 ± 16,2
Возраст манифестации ИБС, годы	50 ± 11
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ (≤55 лет – мужчины, ≤60 лет – женщины)	1504 (70%)
Отягощенный наследственный анамнез по гиперхолестеринемии	1182 (55%)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 м <sup>2</sup> )	566 (25%)
Курение	335 (15%)
Гипертония	1228 (54%)
Сахарный диабет	96 (4%)
<b>Фенотипические признаки СГХС</b>	
Ксантомы	635 (28%)
Липоидная дуга роговицы	231 (10%)
<b>Сердечно-сосудистые заболевания</b>	
Ишемическая болезнь сердца	908 (40%)
Инфаркт миокарда	387 (17%)
Чрескожное коронарное вмешательство	376 (17%)
Коронарное шунтирование	155 (7%)
Стеноз аортального клапана	116 (5%)
Надклапанный стеноз аортального клапана	22 (1%)
Транзиторная ишемическая атака	28 (1%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	61 (3%)
Реваскуляризация сонных артерий	25 (1%)
Реваскуляризация артерий нижних конечностей	7 (0,3%)
<b>Липидный профиль (максимальные уровни)</b>	
Общий холестерин, ммоль/л	9,1 ± 2,3
ХС ЛНП, ммоль/л	6,5 ± 2,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,5 ± 0,7
Триглицериды, ммоль/л	1,8 ± 0,5
Липопротеид(а), мг/дл	20 [8; 70], 45,5 ± 55,5

Примечания: СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

и 6% (n=137) детей. Согласно критериям DLCN, распределение по вероятности диагноза СГХС было следующим: у 35% (n=809) человек – определенный, у 55% (n=1255) – вероятный, у 10% (n=224) – возможный. Генетическое тестирование выполнено у 13% (n=288) больных, патогенные и вероятно-патогенные генетические варианты выявлены у 74% (n=213) пациентов: варианты в гене *LDLR* идентифицированы у 86% (n=183) пациентов, *APOB* – у 12% (n=26), *PCSK9* – у 2% (n=4).

Общая характеристика пациентов с гетерозиготной СГХС представлена в таблице 3.

Распространенными факторами риска были отягощенный наследственный анамнез по ССЗ (70%) и гиперхолестеринемии (55%), гипертония (54%). ИБС выявлена у 40% больных. Среди пациентов с измеренным уровнем липопротеид(а) частота повышения его концентрации более 30 мг/дл достигала 42% (216 из 519 больных).

За время наблюдения в регистре с 2017 по 2022 год фатальные ССО произошли у 14 пациентов с гетерозиготной СГХС: у пяти больных – инфаркт миокарда, у троих – внезапная смерть, у одного – ишемический инсульт, у одного – геморрагический инсульт, у одного – разрыв аневризмы брюшной

**Таблица 4.** Характеристики больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в зависимости от развития сердечно-сосудистых осложнений

Показатель	Без ССО (n=973)	ССО (n=94)	p
Возраст, годы	47±15	54±11	<0,001
Мужской пол	389 (40%)	51 (54%)	<0,001
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ (≤55 лет – мужчины, ≤60 – женщины)	639 (68%)	79 (84%)	<0,001
Гипертония	474 (49%)	74 (79%)	<0,001
Сахарный диабет	41 (4%)	8 (9%)	0,06
Ожирение (ИМТ≥30 м <sup>2</sup> )	189 (20%)	37 (39%)	<0,001
Курение	108 (11%)	16 (17%)	0,09
Вероятность диагноза СГХС			
Определенная СГХС	406 (42%)	31 (33%)	0,1
Вероятная СГХС	501 (52%)	51 (54%)	0,6
Возможная СГХС	66 (7%)	12 (13%)	<0,05
<b>Липидный профиль</b>			
Общий холестерин, ммоль/л	9,5±2,4	9,6±2,4	0,6
ХС ЛНП, ммоль/л	7,0±2,1	6,5±2,5	0,07
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4±0,4	1,3±0,4	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,7±1,2	2,2±0,9	<0,001
Липопротеид(а), мг/дл	46 [9; 68]	71 [11; 120]	0,08

Примечания: ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

аорты, один пациент умер от осложнений COVID-19 и двое – по неуточнённой причине.

Динамическое наблюдение проведено у 47% (n=1067) больных. За период наблюдения 32±27 месяцев зарегистрировано 118 нефатальных ССО у 94 пациентов: инфаркт миокарда перенесли 15% (n=14) пациентов, транзиторную ишемическую атаку – 11% (n=10), нарушение мозгового кровообращения – 1% (n=1), 1% (n=1) – протезирование аортального клапана, 96% (n=90) больных выполнены операции реваскуляризации: 51% (n=48) – чрескожные коронарные вмешательства, 32% (n=30) операции коронарного шунтирования, 10% (n=9) – каротидные эндартерэктомии и 3% (n=3) – реваскуляризация артерий нижних конечностей. В таблице 4 представлена характеристика больных с гетерозиготной СГХС в зависимости от наличия ССО.

Пациенты с развитием ССО были старше, в этой группе чаще отмечены мужской пол, гипертония, ожирение и отягощенный по ССЗ наследственный анамнез. Исходно они имели более низкие уровни ХС ЛВП и повышенные показатели триглицеридов. На рисунке 3 представлены кривые выживаемости, демонстрирующие значимую связь мужского пола, наличия гипертонии, ИБС, отягощенного семейного анамнеза по ССЗ, концентрации Лп(а)≥30 мг/дл

с развитием новых ССО.

У пациентов с гетерозиготной СГХС отмечена положительная динамика в инициации ГЛТ (на 19%, p<0,001), в том числе статинами в режиме высокой интенсивности (на 11%, p<0,001) и в комбинации с эзетимибом (на 13%, p<0,001) (рис. 4). Интенсификация ГЛТ до трехкомпонентной, включающей также ингибиторы PCSK9, возросла с 2 до 9% (p<0,001). Частота достижения целевого уровня ХС ЛНП у этих пациентов увеличилась с 2% до 14% (менее 1,8 ммоль/л для – высокого риска и менее 1,4 ммоль/л – для очень высокого сердечно-сосудистого риска) (см. рис. 4).

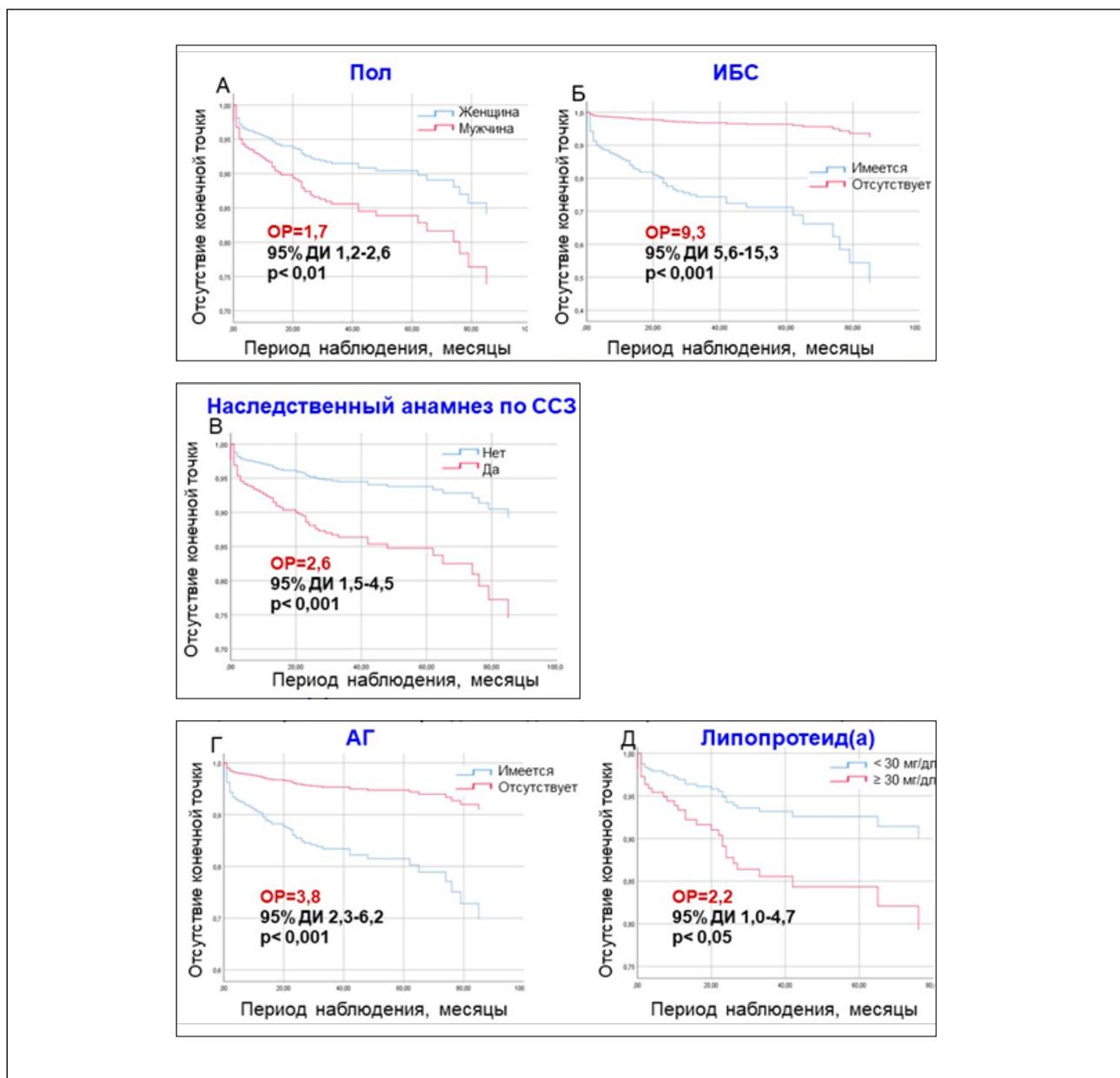
Интенсификация ГЛТ привела к снижению уровня ОХС – на 23%, ХС ЛНП на 32% (p<0,001 для обоих) (рис. 5).

## Обсуждение

Представленное исследование является третьим отчетом работы регистра РЕНЕССАНС и включает пятилетний период наблюдения за пациентами с СГХС. Исследование имеет ряд уникальных особенностей, поскольку впервые в России описаны популяция детей с СГХС и самая крупная выборка пациентов с гомозиготной СГХС.

Первостепенно необходимо отметить ряд

**Рисунок 3.** Кривые Каплана-Майера для ССО в зависимости от пола (А), наличия ИБС (Б), отягощенного наследственного анамнеза по ССЗ (В), гипертонии (Г) и концентрации липопротеида(а) (Д)



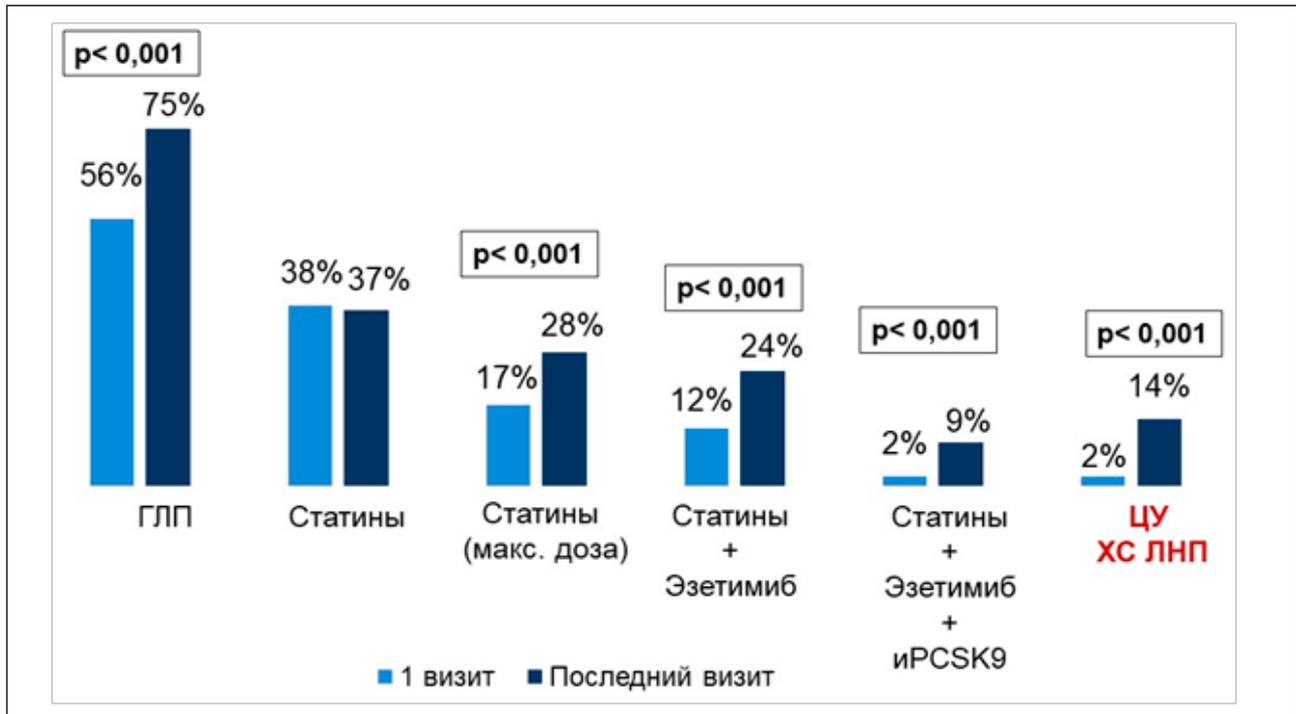
достижений регистра РЕНЕССАНС, которых удалось достичь спустя два года, после публикации трехлетнего наблюдения за участниками регистра [16]. Выявлена прогрессивная положительная динамика в назначении трехкомпонентной ГЛТ с 2 до 9% и в достижении целевых уровней ХС ЛНП с 2 до 14%. Данные изменения можно связать с увеличением доступности получения таргетной ГЛТ, в том числе посредством внедрения программы финансирования по лечению генно-инженерными биологическими препаратами в рамках клинико-статистических групп, куда включена терапия ингибиторами PCSK9. Данное направление позволило обеспечивать пациентов этим видом лечения как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ в рамках общего медицинского страхования.

Отдельно необходимо выделить увеличение в регистре доли пациентов с определенным и вероятным диагнозом гетерозиготной СГХС с 65% до 90%, что наряду с двукратным увеличением количества специалистов-липидологов и липидных центров свидетельствует об увеличении заинтересованности врачей в этом направлении медицины.

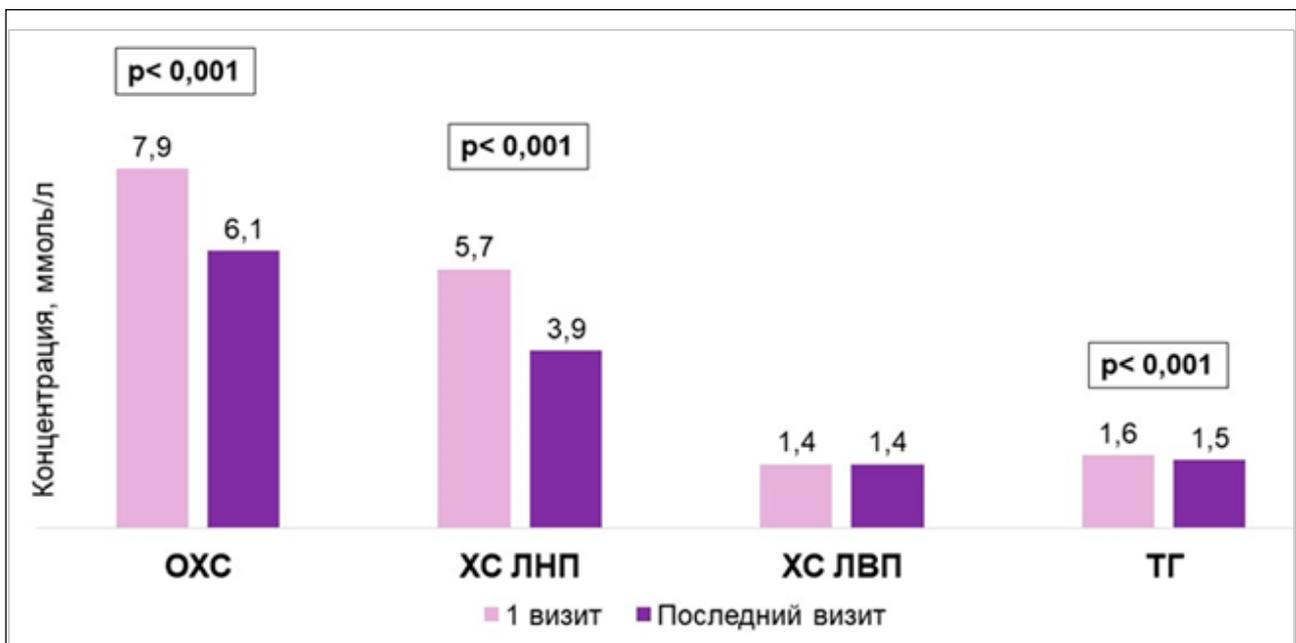
За последние два года, после представления нами результатов трехлетнего периода наблюдения в регистре РЕНЕССАНС, были опубликованы два ключевых исследования из международных регистров HISS и FHSC [13, 17]. Данные о больных с гомо- и гетерозиготной СГХС из регистра РЕНЕССАНС включены в эти международные регистры, поддерживаемые EAS.

Ретроспективный отчет экспертной группы меж-

**Рисунок 4.** Гиполипидемическая терапия и частота достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией



**Рисунок 5.** Динамика показателей липидного профиля пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией при включении в регистр и на последнем визите



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

дународного регистра пациентов с гомозиготной СГХС NICC включил 751 пациента с гомозиготной СГХС из 38 стран-участниц [17]. Превалирующая доля больных были компаундными гетерозиготами (n=565 (75%)), значимых различий по полу не выявлено. Медиана возраста постановки диагноза гомозиготной СГХС составила 12,0 [5,5–27,0] лет.

На момент постановки диагноза 65 (9%) больных уже имели атеросклеротические ССЗ или аортальный стеноз. До инициации липидснижающей терапии уровень ХС ЛНП достигал 14,7 [11,6;18,4] ммоль/л. Среди 534 пациентов с подробно описанной ГЛТ 92% принимали статины, 64% – эзетимиб и 39% проводили аферез липопротеидов

[17]. Наблюдались значимые различия в уровне ХС ЛНП, использовании многокомпонентной ГЛТ и достижении целевых уровней ХС ЛНП в странах с высоким и низким уровнем дохода: концентрация ХС ЛНП – 3,9 [2,6–5,8] ммоль/л против 9,3 [6,7–12,7] ммоль/л, прием ГЛТ – 66% против 24% и достижение целевых уровней ХС ЛНП – в 21% случаев против 3%. В странах с низким уровнем дохода ССО манифестировали на 10 лет раньше: 24,5 [17,0;34,5 года], по сравнению со странами с высоким уровнем дохода 37,0 [29,0;49,0] лет, скорректированный коэффициент риска 1,64 (95% ДИ: 1,13–2,38) [17]. При анализе данных регистра НСС стоит отметить, что среди российских пациентов частота применения многокомпонентной медикаментозной ГЛТ сопоставима со странами с высоким уровнем дохода, но средние уровни ХС ЛНП остаются крайне высокими, как и частота ССО. Это свидетельствует о необходимости увеличения доступности в нашей стране экстракорпоральных методов лечения и новых терапевтических агентов (ломитапид, эвинакумаб, мипомерсен).

В кросс-секционное исследование регистра пациентов с гетерозиготной СГХС FHSC включены 42 167 больных из 56 стран-участниц [13]. Значимых различий по полу не выявлено. Медиана возраста участников при включении в регистр составляла 46,2 [34,3;58,0] года, средний возраст на момент постановки диагноза гетерозиготной СГХС – 44,4 [32,5;56,5] года, при этом 40% участников были моложе 40 лет на момент постановки диагноза. Распространенность ИБС достигала 17,4%, нарушения мозгового кровообращения – 2,1% атеросклеротических заболеваний периферических артерий – 5,2%. Среди пациентов, получавших гиполипидемические препараты, 81% (n=16803) – получали статины и 21% (n=3691) – комбинированную терапию, при этом высокоинтенсивная терапия назначалась мужчинам чаще, чем женщинам. Медиана уровня ХС ЛНП составила 5,4 [4,3;6,7] ммоль/л для пациентов, не принимающих липидснижающую терапию, и 4,2 [3,2;5,7] ммоль/л – для тех, кто был приведен к лечению. Концентрации ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л достигли 3% больных, и использование трехкомпонентной ГЛТ, включающей также ингибиторы PCSK9, было связано с увеличением частоты достижения целевых значений [13]. Несмотря на сопоставимый возраст постановки диагноза СГХС в регистрах FHSC и РЕНЕССАНС, количество пациентов моложе 40 лет в нашем регистре ниже (40% против 27%) и частота ИБС выше (17% против 40%). Но стоит отметить, что у пациентов из регистра РЕНЕССАНС чаще интенсифицировалась ГЛТ до многокомпонентной (33% против 21% в регистре FHSC) и большее количество больных достигли целевых уровней ХС ЛНП (14% против 3% в регистре FHSC). Таких значимых различий в интенсификации ГЛТ и достижении целевых уровней ХС ЛНП удалось

достичь за предшествующие два года, поскольку данные трехлетнего периода наблюдения в регистре РЕНЕССАНС [16] сопоставимы по этим показателям с FHSC [13]. Этот вывод доказывает эффективность методов привлечения внимания врачей к проблеме СГХС, информирования о новых возможностях ГЛТ и работы новых каналов обеспечения медикаментозной терапией в рамках общего медицинского страхования. Наряду с применением статинов, эзетимиба и моноклональных антител, ингибирующих PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб), с 2022 года в список жизненно важных лекарственных средств включен препарат инклизирин, который представляет собой малую интерферирующую РНК, нацеленную на матричную РНК PCSK9. Рандомизированные клинические исследования показали сопоставимую эффективность алирокумаба и эволокумаба с инклизиринем в снижении уровня ХС ЛНП при более редком режиме введения для инклизирана (два раза в год) [18].

С момента создания регистра РЕНЕССАНС количество липидных центров, специалистов-липидологов и участвующих в исследовании регионов РФ увеличилось двукратно. Поскольку СГХС является генетически детерминированным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, крайне важным являются ранняя идентификация больных, проведение каскадного скрининга родственников индексного пациента и назначение адекватной гиполипидемической терапии. Наблюдение в регистре и получение рекомендаций специалистов-липидологов является ключевым моментом в ведении пациентов с СГХС. Это подтверждают данные проведенного в США исследования, где было показано, что только 54% врачей общей практики и кардиологов рекомендовали бы каскадный скрининг взрослых родственников индексного пациента с СГХС и только 7% – скрининг детям в возрасте 2–8 лет [19]. Наряду с каскадным скринингом, позволяющим выявить родственников с СГХС, высокоэффективными методами являются универсальный, таргетный и оппортунистический скрининги для выявления индексных пациентов с СГХС [20]. В 2021 году опубликован проект Национального общества по изучению атеросклероза, в котором представлена необходимость расширения сети липидных центров на территории РФ для решения проблемы раннего выявления и лечения пациентов с наследственными дислипидемиями [21]. Повсеместная организация липидных центров, внедрение всех видов скрининга наследственных дислипидемий на национальном уровне и своевременное назначение ГЛТ приведет к снижению кумулятивного воздействия ХС ЛНП, снижая пороговый возраст манифестации атеросклеротических ССЗ [22], что особенно важно у пациентов с СГХС.

## Заключение

Пятилетнее наблюдение за участниками регистра РЕНЕССАНС демонстрирует прогрессивное увеличение приверженности ГЛТ и частоты использования многокомпонентных схем лечения. Количество пациентов, достигших целевого уровня атерогенных липопротеидов, остается низким, что обосновывает необходимость в увеличении доступности к новым терапевтическим агентам и экстракорпоральным методам лечения, в особенности для больных с гомозиготной СГХС. Мужской пол, гипертония, ИБС, отягощенный анамнез по ССЗ и концентрация липопротеида(а)  $\geq 30$  мг/дл остаются ведущими факторами, ассоциированными с увеличением риска развития ССО. Пациенты с СГХС являются крайне уязвимой группой больных ввиду очень высокого риска развития как новых атеросклеротических ССЗ, так и повторных ССО.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Финансирование

Научная работа выполнена при поддержке компаний «Амджен», «Санофи». Участие сотрудников СПбГУ в регистре поддерживается, в частности, грантом Минобрнауки №075–15–2022–1110. Авторы благодарят компанию Aston Health за техническую организацию и ведение регистра «РЕНЕССАНС», а также Дмитриеву Наталию Юрьевну за статистическую и аналитическую подготовку данных для статьи.

## Список литературы / References

1. Friedman M, Friedland GW. *Medicine's 10 greatest discoveries*. New Haven (CT): Yale University Press; 1998.
2. Mehta NJ, Khan IA. *Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century*. *Tex Heart Inst J*. 2002;29:164-171.
3. Anitschkow N, Chalatow S. *Ueber experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung fuer die Entstehung einiger pathologischer Prozesse*. *Zentrbl Allg Pathol Pathol Anat*. 1913;24:1-9.
4. Anitschkow N, Chalatow S. *Classics in arteriosclerosis research: On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes by N. Anitschkow and S. Chalatow, translated by Mary Z. Pelias, 1913*. *Arteriosclerosis*. 1983;3:178-182. doi: 10.1161/01.ATV.3.2.178.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. *Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel*. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
6. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al.; *European Atherosclerosis Society Consensus Panel*. *Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society*. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-3490a. doi: 10.1093/eurheartj/eht273.
7. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, et al.; *European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia*. *Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society*. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-2157. doi: 10.1093/eurheartj/ehu274.
8. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. *Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217*. *Eur Heart J*. 2016;37(17):1384-1394. doi: 10.1093/eurheartj/ehw028.
9. Beeshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. *Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects*. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553-2566. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.057.
10. Meshkov AN, Ersbova AI, Shalnova SA, Alieva AS, Bazhan SS, Barbarash OL, et al. *Cross-Sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance, Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants*. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):24-32. In Russian. (Мешков А.Н., Еришова А.И., Шальнова С.А., Алиева А.С., Бажан С.С., Барбараш О., Богданов Д.Ю., Викторова И.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Калачикова О.Н., Концевая А.В., Либис Р.А., Медведева И.В., Невзорова В.А., Прищепина Н.Н., Ротарь О.П., Серебрякова В.Н., Трубочева И.А., Черных Т.М., Шутемова Е.А., Драккина О.М., Бойцов С.А. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(1):24-32.) doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-17.

11. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sbarabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020;141(22):1742-1759. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.
12. Ezbov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Rozbkova TA, Duplyakov DV, Salchenko VA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):7-13. In Russian. (Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Музалевская М.В., Бажан С.С., Тимощенко О.В., Урванцева И.А., Кожокарь К.Г., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитоков А.М., Кушнарёва Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Ершова А.И., Мешков А.Н., Макогоненко В.И., Галявич А.С., Садыкова Д.И., Помогайбо Б.В., Барбараш О.Л., Капиталан В.В., Шутемова Е.А., Исаева И.Г., Хохлов Р.А., Олейников В.Э., Авдеева И.В., Малахов В.В., Чубыкина У.В., Константинов В.О., Алиева А.С., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Черных Т.М., Абашина О.Е., Джанибекова А.Р., Слестникова Е.С., Галимова Л.Ф., Дуплякова П.Д., Воевода М.И. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполлипидемической терапии (РЕНЕССАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):7-13.) doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
13. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021;398(10312):1713-1725. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
14. Stock JK. Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaboration (HICC) registry: Levelling up access to treatment urgently needed. *Atherosclerosis*. 2022;346:84-85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.008.
15. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-2157. doi: 10.1093/eurheartj/ehu274.
16. Chubykina UV, Ezbov MV, Ershova AI, Mesbkov AN, Rozbkova TA, Bliznyuk SA, et al. Cardiovascular events and effectiveness of hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk: 3-year follow-up of the RENAISSANCE Registry. *Cardiology Bulletin*. 2020;15(3):27-36. In Russian. (Чубыкина У.В., Ежов М.В., Дупляков Д.В., Садыкова Д.И., Слестникова Е.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Рожкова Т.А., Близняк С.А., Тмоян Н.А., Качковский М.А., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Коновалова Т.В., Воевода М.И., Бажан С.С., Тимощенко О.В., Воробьев А.С., Астраханцева И.Д., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитоков А.М., Космачева Е.Д., Кушнарева Ю.Б., Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Сальченко В.А., Макогоненко В.И., Галявич А.С., Помогайбо Б.В., Капиталан В.В., Барбараш О.Л., Шутемова Е.А., Исаева И.Г., Хохлов Р.А., Авдеева И.В., Олейников В.Э., Константинов В.О., Алиева А.С., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Черных Т.М., Абашина О.Е., Джанибекова А.Р., Галимова Л.Ф., Дуплякова П.Д., Егорова А.В., Серебренническая М.П., Шапошник И.И. Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиполлипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС. *Кардиологический вестник*. 2020;15(3):27-36.) doi: 10.36396/MS.2020.16.3.004.
17. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al.; Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaborators. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet*. 2022;399(10326):719-728. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02001-8.
18. Pirillo A, Catapano AL. Inclisiran: How Widely and When Should We Use It? *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(10):803-811. doi: 10.1007/s11883-022-01056-0.
19. Peterson AL, Bang M, Block RC, Wong ND, Karalis DG. Cascade Screening and Treatment Initiation in Young Adults with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2021;10(14):3090. doi: 10.3390/jcm10143090.
20. Chubykina UV, Afanasyeva OI, Tmoyan NA, Ezbov MV. Monitoring and screening programs for patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;2(39):43-48. In Russian. (Чубыкина У.В., Афанасьева О.И., Тмоян Н.А., Ежов М.В. Программы наблюдения и скрининга больных с семейной гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;2(39):43-48.) doi: 10.34687/2219-8202
21. Ezbov MV, Barbarash OL, Voevoda MI, Gurevich VS, Vezikova NN, Sadykova DI, et al. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation — new opportunities. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4489. In Russian. (Ежов М.В., Барбараш О.Л., Воевода М.И., Гуревич В.С., Везикова Н.Н., Садыкова Д.И., Сергиенко И.В., Капиталан В.В., Мешков А.Н., Дупляков Д.В., Соколов А.А., Бойцов С.А. Организация работы липидных центров в Российской Федерации — новые возможности. *Российский кардиологический журнал* 2021;26(6):4489.) doi: 10.15829/1560-4071-2021-4489.
22. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50(Suppl):S172-177. doi: 10.1194/jlr.R800091-JLR200.

# Оценка динамики параметров каротидной атеросклеротической бляшки для контроля адекватности вторичной профилактики острого коронарного синдрома: обоснование и дизайн исследования

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0002

© Л.Л. Берштейн, С.А. Болдуева, И.Н. Кочанов, М.Д. Лунина, Т.В. Найден, П.С. Подметин, Д.С. Евдокимов, Б.М. Танделов, С.А. Сайганов

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

*Для цитирования:* Берштейн Леонид Львович – ORCID 0000-0002-9444-159X; Болдуева Светлана Афанасьевна – ORCID 0000-0002-1898-084X; Кочанов Игорь Николаевич – ORCID 0000-0002-3499-1792; Лунина Марина Дмитриевна – ORCID 0000-0002-9900-3767; Найден Татьяна Викторовна – ORCID 0000-0002-9770-472X; Подметин Петр Сергеевич – ORCID 0000-0001-8612-9136; Евдокимов Дмитрий Сергеевич – ORCID 0000-0002-3107-1691; Сайганов Сергей Анатольевич – ORCID 0000-0002-9880-516X. Оценка динамики параметров каротидной атеросклеротической бляшки для контроля адекватности вторичной профилактики острого коронарного синдрома: обоснование и дизайн исследования. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;1(50):19–27 DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0002

## Абстракт

Частота тяжелых сердечных событий в течение первого года после острого коронарного синдрома (ОКС) остается высокой. Причиной развития повторных сердечных событий после ОКС является недостижение стабилизации атеросклероза на фоне проводимой стандартной вторичной профилактики, основанной на достижении «целевых» уровней традиционных факторов риска (ТФР).

**Цель** настоящего исследования – изучение динамики количественных и качественных ультразвуковых характеристик атеросклеротической бляшки (АСБ) экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА) как независимого предиктора развития сердечно-сосудистых событий после ОКС. Полученные данные могут стать основой альтернативного подхода ко вторичной сердечно-сосудистой профилактике, связанного с оценкой параметров ультразвуковой визуализации каротидного русла.

**Материалы и методы.** Критериями включения в исследование являются ОКС любого типа и наличие каротидной АСБ, выявленной при дуплексном сканировании (ДС) БЦА (основная группа, АСБ+). В дополнительную группу (АСБ-) будут включать пациентов с ОКС и без каротидной АСБ. Критериями исключения являются факторы высокого риска смерти от причин, не связанных с атеротромбозом, и невозможность проведения стандартной терапии.

Целью будет являться проведение полной реваскуляризации и использование стентов 2 поколения с лекарственным покрытием. Медикаментозное лечение будет проводиться по действующим стандартам с целью достижения контроля основных ТФР атеросклероза.

Основные параметры, регистрируемые в период индексной госпитализации. Планируется регистрировать параметры, влияющие на сердечно-сосудистый прогноз, в т.ч. уровень основных ТФР атеросклероза; тип ОКС; класс Killip; балл GRACE для ОКС без подъема сегмента ST; максимальный уровень сердечного тропонина; эхокардиографические характеристики тяжести ОИМ; важнейшие ангиографические характеристики; наличие некоронарного атеросклероза; коморбидность с расчетом индекса коморбидности Charlson.

Ультразвуковое исследование сонных артерий. ДС БЦА будет включать оценку ряда количественных и качественных параметров АСБ. Повторное исследование планируется через 6 мес. Регистрация конечных точек (сердечная смерть, повторная госпитализация в связи с ОКС, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака) будет производиться у пациентов основной группы в течение двухлетнего проспективного наблюдения.

**Заключение.** Планируемое исследование призвано обосновать альтернативный общепринятому сегодня подход к контролю качества проводимой вторичной профилактики у лиц ОКС, что имеет большое значение с учетом высокой социальной и медицинской значимости данной проблемы.

**Ключевые слова.** Атеросклеротическая бляшка сонных артерий; острый коронарный синдром; вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий.

### **Assessment of carotid atherosclerotic plaque parameters changes to control the efficacy of secondary prevention after acute coronary syndrome: rationale and design of the study**

L.L. Bershtein, S.A. Boldueva, I.N. Kochanov, M.D. Lunina, T.V. Naiden, PS Podmetin, D.S. Evdokimov, B.M. Tandelov, S.A. Saiganov

Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation

#### **Abstract**

The incidence of the recurrent major cardiac events during the first year after acute coronary syndrome (ACS) remains high. They result from a failure to stabilize atherosclerosis by the current secondary prevention approach based on the target levels of the traditional risk factors (TRF) concept.

The **aim** of this study is to assess the changes in the quantitative and qualitative ultrasound characteristics of the extracranial brachycephalic arteries atherosclerotic plaque as an independent predictor of the recurrent major cardiovascular events after acute coronary syndrome (ACS). The data obtained can form the basis of an alternative approach to secondary cardiovascular prevention, based on the ultrasound carotid imaging.

**Materials and methods.** Inclusion criteria are the ACS of any type and the presence of carotid / subclavian plaque detected at the ultrasound study (main group, plaque+). The additional group (ACP-) will include the ACS patients without the evidence of the carotid plaque. Exclusion criteria are a high risk factors of death not related to atherothrombosis or the contraindications to the standard treatment.

Revascularization and medical therapy. The goal will be a complete revascularization with the use of 2nd generation drug-eluting stents. Medical therapy will be conducted according to the current guidelines in order to achieve the TRFs control.

The main parameters recorded during the period of index hospitalization. It is planned to record the parameters that affect the cardiovascular prognosis, including the the main TRFs; ACS type; Killip class; GRACE score for non-ST elevation ACS; maximum level of cardiac troponin; echocardiographic characteristics of the infarction severity; angiographic characteristics; the presence of non-coronary atherosclerosis; comorbidity with the calculation of the Charlson comorbidity index.

Ultrasound examination of the carotid arteries. The study will include the assessment of a number of quantitative and qualitative plaque characteristics. A follow-up study is planned after 6 months.

Endpoints (cardiac death, rehospitalization due to ACS, ischemic stroke/transient ischemic attack) will be recorded in patients of the main group during a 2-year follow-up.

**Conclusion.** This study is intended to substantiate an alternative approach to the currently generally accepted strategy of secondary prevention in patients after ACS, which is of great importance given the high social and medical significance of this problem.

**Keywords.** Carotid plaque; acute coronary syndrome; secondary prevention of MACE.

## Введение

Несмотря на широкое распространение инвазивных методов лечения острого коронарного синдрома (ОКС) и появление все более эффективных схем медикаментозной терапии ИБС, частота повторных сердечно-сосудистых событий среди лиц, перенесших ОКС, остается высокой – 7–9% в течение 1 года после ОКС [1]. Причиной их развития является недостижение стабилизации атеросклероза на фоне проводимой вторичной профилактики. В настоящее время ее качество определяется достижением «целевых» значений традиционных факторов риска атеросклероза (ТФР) – холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), артериального давления, гликозилированного гемоглобина при сахарном диабете (СД) и т.д. Тем не менее значительная частота осложнений наблюдается даже в случае достижения оптимального контроля ТФР [2]. Такой результат, вероятно, связан с тем, что ТФР обуславливают вариабельность тяжести атеросклероза лишь на 20% [3]. Поэтому даже оптимальный контроль ТФР не гарантирует стабилизации атеросклероза.

Альтернативным методом контроля стабилизации атеросклероза является сосудистая визуализация. Из двух ее важнейших методов (оценка коронарного кальциевого индекса при компьютерной томографии и УЗ-сканирование сонных артерий) последний имеет преимущества в виде отсутствия лучевой нагрузки, хорошей воспроизводимости, более высокой разрешающей способности, возможности корректной оценки динамики атеросклеротической нагруженности на фоне холестеринснижающей терапии.

Мы предположили, что характер изменения параметров каротидной АСБ в динамике может быть более точным критерием стабилизации атеросклероза и предиктором сердечно-сосудистых осложнений, чем традиционный косвенный подход, основанный на контроле ТФР. Настоящее исследование запланировано с целью проверки этой гипотезы.

## Обоснование исследования

### **Актуальность вторичной кардиоваскулярной профилактики и ее ограничения**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в мире. При этом 75% смертей от ССЗ приходится на страны со средним и низким уровнем дохода, к которым относится и Российская Федерация [4]. В 2010-х гг. сердечно-сосудистая смертность в РФ была в 3–5 раз выше, чем в странах Западной Европы и США [5], составляя около 500/100 тыс. населения, при этом основная ее доля (300/100 тыс. населения) приходилась на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [6]. Показатель количества лет жизни, утраченных в результате инвалидности и преждевременной смерти от ИБС (DALY на 100 тыс. населения) был

в 2016 г. в РФ выше, чем в странах западной Европы и США в 3–6,6 раза среди женщин и 2,8–3,7 раза среди мужчин. В свою очередь доля смертности от острого инфаркта миокарда в структуре ИБС составляет в развитых странах 31–44% [7].

Несмотря на широкое использование инвазивной стратегии лечения острого коронарного синдрома и постоянную оптимизацию медикаментозной терапии ОКС и вторичной профилактики, в течение 1 года после ОКС частота тяжелых сердечно-сосудистых событий остается на уровне 7–9% [1]. Следует отметить, что данная цифра получена в рамках клинического исследования с высокой приверженностью пациентов терапии, в реальной практике она, очевидно, еще выше. В РФ смертность от ИМ среди мужчин была на уровне  $116,4 \pm 2,24$  на 100 тыс. и включала  $35,3 \pm 1,2$  на 100 тыс. от повторного ИМ. Среди женщин при смертности от ИМ  $26,9 \pm 0,9$  на 100 тыс.  $5,8 \pm 0,4$  на 100 тыс. приходилось на долю повторного ИМ [7].

Причиной развития повторных сердечно-сосудистых событий после ОКС является недостижение стабилизации атеросклероза на фоне проводимой вторичной профилактики. В настоящее время в качестве критерия адекватности последней используется клинико-лабораторный контроль нескольких основных традиционных факторов риска атеросклероза (ТФР): артериальной гипертензии (АГ), курения, гликозилированного гемоглобина при сахарном диабете (СД), холестерина ЛНП. Ключевым инструментом вторичной профилактики является снижение ХС ЛНП – важнейшего фактора риска атеросклероза [8]. Целевой уровень ХС ЛНП для пациентов с ИБС в международных рекомендациях снижался трижды за последние 15 лет [9, 10]. Приведенные в действующих рекомендациях значения ХС ЛНП, как правило, достигаются назначением комбинации статинов высокой мощности, ингибитора кишечной абсорбции холестерина эзетимиба и в ряде случаев дорогостоящих парентеральных препаратов, подавляющих синтез или блокирующих PCSK9. При этом имеются потенциальные риски высоких доз гиполипидемических препаратов и «избыточно» низких уровней ХС ЛНП: в связи с относительно небольшим временем применения современных схем терапии и достижения очень низких значений ХС ЛНП долгосрочные данные по безопасности отсутствуют [11].

Следует отметить также, что значительная частота осложнений наблюдается даже в случае достижения в результате лечения «оптимального» контроля ТФР [2]. Неполный успех подхода к вторичной профилактике, основанного на контроле ТФР, объясним. Его принципиальный недостаток состоит в том, что ТФР обуславливают вариабельность тяжести атеросклероза лишь в малой степени – около 20% [3]. Поэтому даже полный контроль ТФР на уровне рекомендуемых в настоящее время значений не гарантирует стабилизации атеросклероза (по-видимому, возможна и обратная ситуация).

### Потенциал ультразвуковой визуализации сонных артерий во вторичной профилактике ИБС

Альтернативным подходом к контролю стабилизации атеросклероза является сосудистая визуализация. Известно, что расхождение результатов традиционной риск-стратификации и оценки риска на основе данных ультразвуковой визуализации каротидного атеросклероза наблюдается в 80% случаев [12]. По сравнению с другим важнейшим методом визуализации атеросклероза (оценкой коронарного кальциевого индекса при компьютерной томографии) ультразвуковое дуплексное сканирование (ДС) сонных артерий имеет преимущества в виде отсутствия лучевой нагрузки, хорошей воспроизводимости, более высокой разрешающей способности, возможности корректной оценки динамики атеросклеротической нагруженности на фоне холестеринснижающей терапии. Последнее особенно существенно для пациентов с ОКС, которым такая терапия назначается в 100% случаев. Изучение динамики параметров каротидной АСБ предлагалось для контроля эффективности холестеринснижающей терапии в первичной профилактике [13]. Аналогичный подход у лиц с манифестированной ИБС рутинно не используется. Между тем, по европейским данным, у лиц с ОКС частота выявления атеросклеротической бляшки сонных артерий превышает 50% [14]. С учетом более раннего развития и тяжелого течения атеросклероза в российской популяции можно рассчитывать, что этот показатель среди российских пациентов будет более высоким. Это позволит оценить динамику параметров каротидной АСБ у большей части лиц с ОКС.

Для оценки атеросклеротической нагруженности сонных артерий наиболее часто используется расчет суммарной площади атеросклеротической бляшки (СПАСБ). Этот показатель у лиц среднего риска без манифестированного атеросклеротического ССЗ изменяется в среднем на 3–4 мм<sup>2</sup> в год [15]. У лиц очень высокого и экстремального риска, к которым относятся пациенты после ОКС, можно ожидать более быстрой динамики. Эта цифра существенно меньше погрешности измерения при УЗ-сканировании (1 мм<sup>2</sup> у тренированного специалиста при точном соблюдении протокола [15]), что обеспечивает возможность надежной оценки динамики СПАСБ. Согласно данным Spence et al., среди лиц, получавших статины, стабилизация/регресс АСБ (динамика СПАСБ за год <5 мм<sup>2</sup> или уменьшение >5 мм<sup>2</sup>) наблюдалась у 70%, а прогрессирование (увеличение >5 мм<sup>2</sup> за год) – у 30% [16].

Кроме СПАСБ, УЗ-сканирование позволяет оценить динамику качественных параметров бляшки, отражающих ее состав и «уязвимость», т.е. склонность к атеротромбозу. Считается, что показатель медианы серой шкалы (GSM), отражающий ультразвуковую плотность АСБ и, соответственно, ее морфологию, повышается на фоне эффективной

терапии за счет увеличения доли соединительной ткани и уменьшения липидно-некротического компонента АСБ. Статистически достоверные изменения GSM на фоне терапии статинами наблюдаются уже через месяц, а через 6–12 месяцев составляют, по разным данным и на фоне терапии разной интенсивности, от 10 до 50% [17]. Таким образом, отслеживание этого показателя в динамике также может позволить делать выводы о том, достигнута ли стабилизация атеросклероза. Этому способствует хорошая воспроизводимость показателя GSM (внутриисследовательская вариабельность 1, при диапазоне показателя от 0 до 250) [15]. Значение состава АСБ для прогноза является дискуссионным [18], а его динамики – малоизучено, так что получение данных по этому вопросу весьма актуально.

Мы предполагаем, что оценка динамики каротидной АСБ, которая непосредственно отражает динамику атеросклеротического процесса, является более точным критерием стабилизации атеросклероза и предиктором сердечно-сосудистых осложнений, чем традиционный косвенный подход, основанный на контроле ТФР. Подтверждение этой гипотезы в планируемом исследовании позволит персонализировать мероприятия вторичной профилактики после ОКС, добиться снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и оптимизации расходования медицинских ресурсов.

### Цель исследования

Основной целью исследования является изучение возможности использования динамики количественных и качественных ультразвуковых характеристик АСБ экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА) как независимого предиктора развития сердечно-сосудистых событий после острого коронарного синдрома (ОКС).

Кроме этого, планируется решение следующих задач.

1. На первом этапе выполнения протокола исследования будут собраны данные о распространенности атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) среди российских пациентов с ОКС (кросс-секционный анализ), а также выявлена доля стенозирующих поражений. При этом планируется выявить основные предикторы наличия и тяжести поражения БЦА. Как уже указывалось, уровень наиболее значимых ТФР: расчетный сердечный риск по шкалам, используемым в первичной профилактике, и фактическая тяжесть каротидного атеросклероза, имеют невысокую корреляцию. В связи с этим планируется оценить, каков удельный вес традиционно оцениваемых факторов риска в развитии каротидного атеросклероза у лиц с ОКС, и выявить ТФР, наиболее значимые в отношении каротидного атеросклероза.

2. Предполагается найти исходные количественные и качественные и характеристики

каротидной АСБ, являющиеся маркерами неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых событий в течение первого года после ОКС.

Как указывалось выше, дизайном исследования предусмотрена динамическая оценка параметров каротидной АСБ через полгода после первичного обследования. Вместе с тем исходные параметры каротидной АСБ, отражающие атеросклеротическую нагруженность и «уязвимость» АСБ, могут иметь самостоятельное прогностическое значение. Подтверждение этой гипотезы позволит уже при индексной госпитализации по поводу ОКС улучшить риск-стратификацию пациентов и выявить нуждающихся в наиболее агрессивной терапии.

3. Протоколом предусмотрена регистрация сердечно-сосудистых осложнений у лиц без АСБ каротидного бассейна в момент индексной госпитализации. Сравнение полученных данных с данными пациентов, имевших каротидную АСБ на исходном визите, позволит оценить, имеется ли независимое прогностическое влияние нестенозирующего каротидного атеросклероза на исходы ОКС.

4. Также планируется оценить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений после ОКС в зависимости от степени контроля ТФР в ходе лечения.

В исследовании планируется получить подтверждение данных о влиянии оптимального контроля ТФР на прогноз и сравнить частоту исходов при различных сочетаниях уровня контроля ТФР

и признаков стабилизации АСБ по данным сосудистой визуализации.

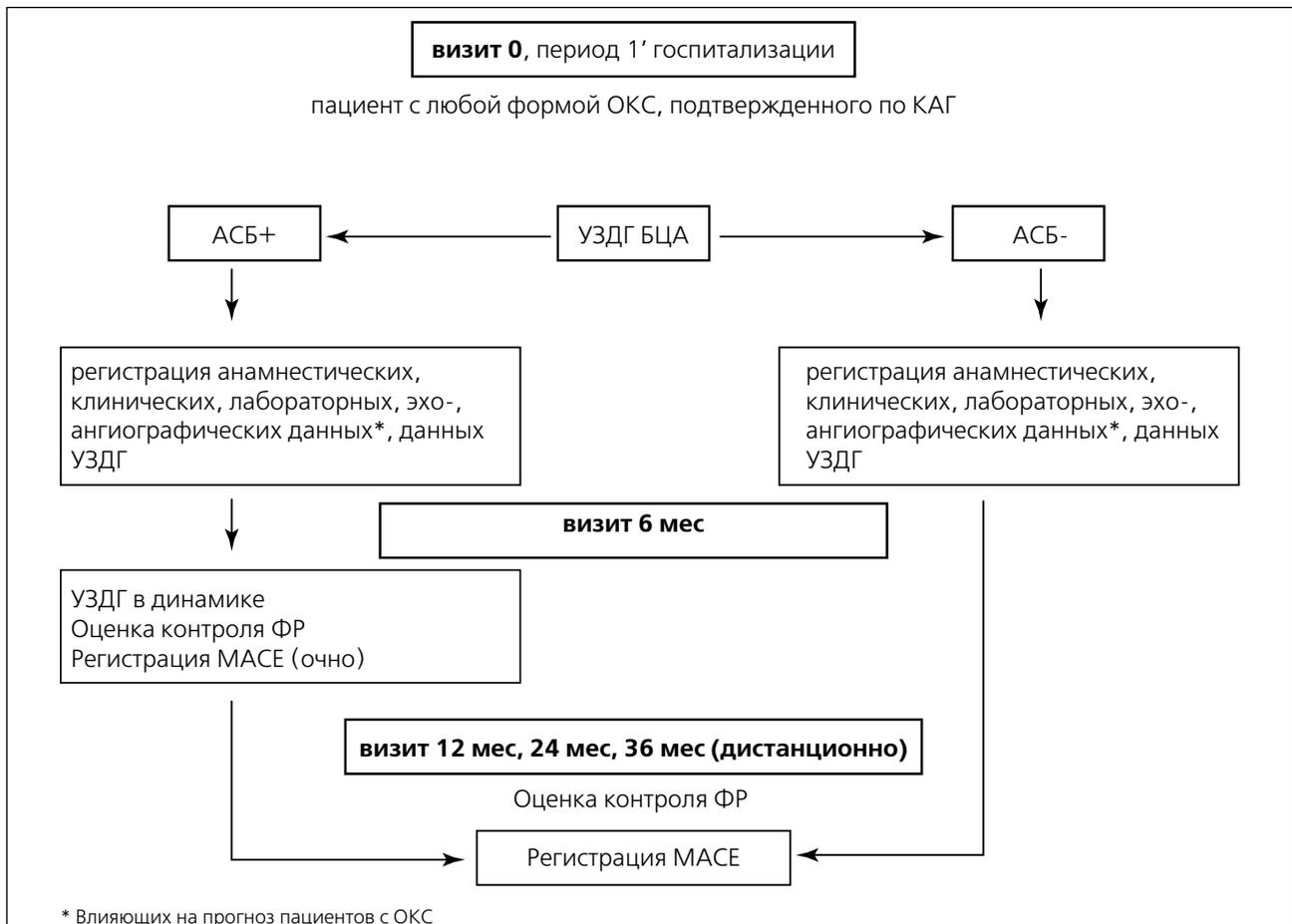
В случае подтверждения основной гипотезы стабилизация каротидной АСБ будет являться маркером достаточного для данного пациента контроля основных модифицируемых факторов риска и отсутствия необходимости в усилении терапии, в т.ч. за счет наиболее дорогостоящих парентеральных препаратов, направленных на подавление PCSK9. Напротив, отсутствие стабилизации АСБ по ультразвуковым критериям будет являться маркером недостаточного контроля ТФР и неблагоприятного прогноза для данного пациента, в т.ч. в случае достижения их «целевого» уровня факторов риска. В этом случае потребуются усиление терапии. Такой подход может привести к повышению эффективности лечения пациентов, перенесших ОКС, и улучшению исходов, а также оптимизировать ресурсы здравоохранения.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

На рисунке 1 представлен дизайн исследования. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Перед включением в исследование пациенты будут подписывать информированное согласие по стандартной процедуре.

**Рисунок 1.** Дизайн исследования



**Критерии отбора пациентов****Критерии включения:**

- ОКС любого типа, подтвержденный коронарографией
- основная группа (АСБ+): наличие каротидной АСБ, выявленной при ДС БЦА
- дополнительная группа (АСБ-): отсутствие каротидной АСБ при ДС БЦА

Диагноз ОКС будет ставиться на основании стандартных критериев [19, 20]. Для включения в исследование необходима верификация диагноза при коронарографии (выявление как минимум одного сужения основных эпикардиальных артерий или их крупных ветвей >50%).

Подключичная и экстракраниальные отделы сонной артерии будут обследованы для выявления АСБ, определяемой по критериям Манхеймского консенсуса [21]. Пациенты, у которых будет подтверждено наличие каротидной АСБ в период первичной госпитализации по поводу ОКС, будут включены в основную группу, пациенты без АСБ – в дополнительную.

**Критерии исключения:**

- ФВ <30% и/или СН IV ф.к. по NYHA при выписке
- планируемая операция КШ
- непереносимость статинов
- тяжелая коморбидная патология с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года

В исследование не будут включены пациенты, имеющие высокий риск смерти от причин, не связанных с атеротромботическими событиями, в т.ч. пациенты с низкой ФВ ЛЖ. В исследование не будут включены пациенты, у которых планируется АКШ в качестве первичного метода реваскуляризации в связи со значительным отличием клинических характеристик этих пациентов от большей части пациентов с ОКС. Ожидаемая доля таких пациентов – 5–10% [22, 23].

**Реваскуляризация и медикаментозная терапия**

Объем реваскуляризации будет определяться специалистами отделений интервенционных методов диагностики и лечения. В отсутствие противопоказаний целью будет являться проведение полной реваскуляризации и использование стентов 2 поколения с лекарственным покрытием. Будут регистрироваться характеристики коронарной анатомии (число артерий с гемодинамически значимыми поражениями, балл SYNTAX и SYNTAX II для ЧКВ [24]), число и тип установленных стентов, успешность стентирования по ангиографическим критериям.

Назначение медикаментозной терапии будет осуществляться врачами-кардиологами по обычным стандартам. Целью будет являться назначение оптимальной медикаментозной терапии, в т.ч., как правило, двойной антитромбоцитарной терапии, бета-адреноблокатора, ингибитора РААС, статина

высокой мощности. По показаниям, по прошествии 12 месяцев после ОКС пациентам с многососудистым поражением и дополнительными факторами риска будет назначаться низкая доза ривароксабана в дополнение к антиагреганту [25]. Контроль терапии на амбулаторном этапе будет осуществляться врачами амбулаторного звена, а также сотрудниками ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Целью ОМТ является достижение контроля основных ТФР атеросклероза (АД, холестерин ЛНП, гликозилированный гемоглобин при СД, курение, гиподинамия) в соответствии с действующими рекомендациями [9, 11, 19, 20, 26].

**Основные параметры, регистрируемые в период индексной госпитализации**

Планируется регистрировать стандартные клинические, анамнестические и лабораторные характеристики, влияющие на сердечно-сосудистый прогноз, в т.ч. на уровень основных ТФР атеросклероза, включая психосоциальный (для оценки физической активности пациентам будет предложен разработанный нами опросник); тип ОКС; класс Killip; балл GRACE для ОКС без подъема сегмента ST; максимальный уровень сердечного тропонина; эхокардиографические характеристики тяжести ОИМ (локализация, площадь поражения, ФВ); наличие некоронарного атеросклероза (ЗПА, анамнез ишемического инсульта/ТИА); наличие коморбидности (ХОБЛ; ДЗСТ, тяжелые заболевания печени, ФП и др.) с расчетом индекса коморбидности Charlson [27].

**Ультразвуковое исследование сонных артерий**

Исследование сонных артерий будет проводиться с помощью ультразвукового линейного датчика с высоким разрешением (13 МГц) в В-режиме. Будут визуализированы на всем протяжении доступные визуализации экстракраниальные сегменты сонной артерии (общая сонная артерия, бифуркация и проксимальные 2/3 внутренней сонной артерии по дальней и ближней стенке), а также устье подключичной артерии с двух сторон в разных проекциях с целью визуализации максимальной площади АСБ. Критерием наличия атеросклероза будет визуализация атеросклеротической бляшки (АСБ), определяемой согласно Манхеймскому соглашению как локальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% в сравнении с окружающими участками, или локальное утолщение стенки более чем на 1,5 мм с его протрузией в просвет артерии [21].

Планируется оценка следующих количественных параметров: локализация АСБ; количество АСБ; высота АСБ, площадь АСБ и степень стенозирования просвета по диаметру и площади по методике ESCT [28]. Суммарная высота АСБ будет измеряться как сумма максимальных высот всех выявленных АСБ. Площадь АСБ (см<sup>2</sup>) будет измеряться в одной продольной плоскости и проекции; будет выби-

раться та проекция, где площадь АСБ наибольшая. Для расчета площади АСБ она будет обводиться по периметру [5]. В случае наличия нескольких бляшек все значения площади АСБ будут суммироваться и таким образом будет рассчитываться суммарная площадь АСБ.

Будет проводиться оценка качественных характеристик АСБ: экзогенность АСБ по модифицированной классификации Gray-Weale et al.; GSM-анализ [29].

В случае выявления каротидной АСБ при индексной госпитализации предусмотрено повторное дуплексное сканирование сонных артерий через 6 месяцев с оценкой динамики количественных и качественных параметров каротидной АСБ. Сформулированы критерии регресса, стабилизации и прогрессирования АСБ по величине изменения СПАСБ, а также по качественным показателям, в том числе по показателю GSM.

### Конечные точки

В качестве конечных точек будут регистрироваться:

- сердечная смерть
- повторная госпитализация в связи с ОК (верификация по коронарографии)
- ишемический инсульт/ТИА

Выбор данных конечных точек обусловлен тем, что 1) основное внимание в исследовании уделяется оценке качества профилактики событий, связанных с прогрессированием атеросклероза/атеротромбоза и 2) перечисленные «твердые» конечные точки можно верифицировать, тем самым избегая избыточной регистрации событий, связанных только с субъективными параметрами.

Регистрация конечных точек будет производиться при очном визите пациентов, имеющих каротидную АСБ (6 мес.), а также на последующих визитах у пациентов обеих групп дистанционно на основании представленной медицинской документации.

### Статистика

Наблюдательное исследование.

Расчет размера выборки проводился с помощью специализированного программного обеспечения (SAS OnDemand for Academics) для проверки равенства/неравенства долей в двух группах с учетом заданного клинически значимого различия [30,31].

В качестве первичной переменной эффективности выбрана доля пациентов, у которых до завершения наблюдения выявлялись сердечно-сосудистые осложнения (ССО). Размер выборки был рассчитан для проверки нулевой гипотезы о равенстве частоты ССО в группе с прогрессированием АСБ («прогрессирование») и в группе сравнения («без прогрессирования»).

Для расчета размера выборки использовался метод нормальной аппроксимации Walters для анализа точного метода Фишера. Этот метод базируется на тесте с аналогичными показателями мощности – арксинусовым тестом с коррекцией

на непрерывность. Предполагается, что ее распределение соответствует стандартному нормальному. Примерная мощность (power) для одностороннего (upper/lower one-sided) сбалансированного случая генерализуется на несбалансированные и двухсторонние случаи (two-sided). Решение для количества наблюдений  $N$  получается численным обращением уравнения для мощности.

Для проверки нулевой гипотезы с помощью точного критерия Фишера при уровне значимости 5%, мощности статистического теста не менее 80%, при частоте ССО в первый год наблюдения – 10%, во второй год наблюдения – 7% и в третий год наблюдения – 5% были сделаны следующие экспертные предположения. Соотношение числа лиц с прогрессированием бляшки и без прогрессирования – 3:7 [32]. Клинически значимое соотношение частот MACE в группах  $RR \geq 2$  (при  $RR$  менее 2 связь считается слабой и уязвимой к конфаундингу). Тогда соотношение частот ССО в группе «прогрессирования» и «без прогрессирования» составит (с учетом разного времени наблюдения за пациентами) 25,6% и 12,4%, соответственно, за весь период наблюдения. При таких условиях для достижения необходимой мощности надо включить в исследование 356 пациентов. Учитывая возможную потерю при наблюдении до 7% участников, общее число включенных в исследование должно составить 380 человек.

Кросс-секционное исследование.

Для сравнения пациентов, имеющих и не имеющих каротидную АСБ на визите 0, достаточно соотношения пациентов в группах сравнения (АСБ+ : АСБ-) не более 4:1 [33]. По предварительным собственным данным, ожидаемое соотношение чуть более 2:1, что позволит провести кросс-секционный анализ только среди пациентов, включенных в наблюдательную часть исследования.

### Заключение

Планируемое нами исследование призвано обосновать альтернативный общепринятому сегодня подход к контролю качества проводимой вторичной профилактики у лиц с ОК. Учитывая высокую социальную и медицинскую значимость данной проблемы, мы рассчитываем, что полученные результаты позволят оптимизировать алгоритм ведения и терапию этой многочисленной группы пациентов, что в конечном счете приведет к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и даст возможность оптимизировать ресурсы здравоохранения.

### Конфликт интересов

Финансирование из средств государственного задания Минздрава России № 056–00068–22–00 на 2022 г. и плановый период 2023 и 2024 гг. в части прикладных научных исследований.

## Список литературы / References

1. Schüpke S, Neumann FJ, Menicelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wübrle J, et al.; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1524-1534. doi: 10.1056/NEJMoa1908973.
2. Maron DJ, Boden WE. Why optimal medical therapy should be a universal standard of care. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(7):774-776. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.018.
3. Kuo F, Gardener H, Dong C, Cabral D, Della-Morte D, Blanton SH, Elkind MS, Sacco RL, Rundek T. Traditional cardiovascular risk factors explain the minority of the variability in carotid plaque. *Stroke.* 2012;43(7):1755-1760. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.651059.
4. <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.CD> (Дата обращения 02.06.2022).
5. Sbalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(6):5-10. In Russian. (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):5-10.
6. Barquera S, Pedroza-Tobias A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, Moran AE. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res.* 2015;46(5):328-338. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.06.006.
7. Gerasimov AA. Epidemiological aspects of myocardial infarction in the Russian Federation : abstract of the dissertation of the Candidate of Medical Sciences. М., 2019. 24 p. In Russian. (Герасимов А.А. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2019. 24 с.)
8. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
10. Bershtein LL. A brief guide to cardiovascular prevention. М., 2021. 104 p. In Russian. (Берштейн Л.Л. Краткое руководство по кардиоваскулярной профилактике. М.: ГЭОТАР-медиа, 2021. 104 с.)
11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1046-e1081. doi: 10.1161/CIR.0000000000000624.
12. van den Oord SC, ten Kate GL, Sijbrands EJ, van der Steen AF, Schinkel AF. Effect of carotid plaque screening using contrast-enhanced ultrasound on cardiovascular risk stratification. *Am J Cardiol.* 2013;111(5):754-759. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.033.
13. Zavadni AE, Wasserman BA, McClelland RL, Gomes AS, Folsom AR, Polak JF, et al. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology.* 2014;271(2):381-389. doi: 10.1148/radiol.14131020.
14. Fichtel J, de Labriolle A, Giraudeau B, Arbeille P, Charbonnier B. Reducing risk of stroke in patients with acute coronary syndrome: is screening for asymptomatic carotid disease useful? *Heart Vessels.* 2008;23(6):397-402. doi: 10.1007/s00380-008-1065-6.
15. Bjornsdottir G, Sigurdsson S, Sturlaugsdottir R, Gudmundsdottir A, Eiriksdottir G, Thorsson B, et al. Longitudinal Changes in Size and Composition of Carotid Artery Plaques Using Ultrasound: Adaptation and Validation of Methods (Inter- and Intraobserver Variability). *J Vascular Ultrasound.* 2014;38(4):198-208. doi:10.1177/154431671403800402.
16. Spence JD, Hackam D. Treating Arteries Instead of Risk Factors. A Paradigm Change in Management of Atherosclerosis Stroke. 2010;41:1193.
17. Ibrabimi P, Jasbani F, Bajraktari G, Wester P, Henein MY. Ultrasound assessment of carotid plaque echogenicity response to statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):10734-10747. doi: 10.3390/ijms160510734.
18. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the "vulnerable plaque": transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(8):846-855. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.041.
19. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
20. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
21. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-296. doi: 10.1159/000343145.

22. Farmer D, Jimenez E. Re-evaluating the Role of CABG in Acute Coronary Syndromes. *Curr Cardiol Rep.* 2020 Sep 17;22(11):148. doi: 10.1007/s11886-020-01386-y.
23. Bershtein LL, Zbyshevskaya EV, Katamadze NO, Kuzmina-Krutetskaya AM, Volkov AV, Andreeva AE, et al. ISCHEMIA – the Largest Ever Randomized Study in Stable Coronary Artery Disease. Baseline Characteristics of Enrolled Patients in One Russian Site/ *Kardiologija.* 2017;57(10):12-19. In Russian. (Берштейн Л.Л., Збышевская Е.В., Катамадзе Н.О., Кузьмина-Крутецкая А.М., Волков А.В., Андреева А.Е., Гумерова В.Е., Бутакова Ф.И., Сайганов С.А. ISCHEMIA – крупнейшее в истории рандомизированное исследование по стабильной ишемической болезни сердца. Исходные характеристики включенных пациентов на примере российского центра. *Кардиология.* 2017;57(10):12-19). <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.10.10038>.
24. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet.* 2013;381(9867):639-650. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7.
25. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
26. Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazhan SS, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2017;3(28):5-22. In Russian. (Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галаявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дряпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерѣгин С.Я., Зубарева М.Ю., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козилова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Мартынов А.И., Небиеридзе Д.В., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Чазова И.Е., Шальнова С.А., Шапошник И.И., Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017;3(28):5-22).
27. Zhang F, Bharadwaj A, Mohamed MO, Ensor J, Peat G, Mamas MA. Impact of Charlson Co-Morbidity Index Score on Management and Outcomes After Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2020;130:15-23. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.022.
28. von Reutern GM, Goertler MW, Bornstein NM, Del Sette M, Evans DH, Hetzel A, et al.; Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. *Stroke.* 2012;43(3):916-921. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.636084.
29. Cismaru G, Serban T, Tirpe A. Ultrasound Methods in the Evaluation of Atherosclerosis: From Pathophysiology to Clinic. *Biomedicines.* 2021;9(4):418. doi: 10.3390/biomedicines9040418.
30. Machin D, Campbell MJ. *Statistical Tables for Design of Clinical Trials.* Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1987.
31. Fleiss JL, Tytun A, Ury HK. A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions. *Biometrics.* 1980;36(2):343-346.
32. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke.* 2002;33(12):2916-2922. doi: 10.1161/01.str.0000042207.16156.b9.
33. Plavinsky SL. *Biostatistics: planning, processing and presentation of the results of biomedical research using the SAS system.* St. Petersburg, 2005. 559 p. In Russian. (Плавинский С.Л. Биостатистика : планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. СПб: Изд. дом СПбМАПО, 2005. 559 с.).

# Влияние терапии агонистами глюкагоноподобного пептида 1 типа на состояние белой и бурой жировой ткани по данным магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с ожирением

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0003

© Н.С. Курочкина, С.Г. Саакян, Д.В. Устюжанин, Ю.А. Прус, Д.Н. Нозадзе, И.В. Сергиенко, М.А. Шария

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва

*Для цитирования:* Курочкина Наталья Сергеевна – ORCID 0000-0001-8126-1330; Саакян Сос Габриелович – ORCID 0000-0003-1846-1940; Устюжанин Дмитрий Владимирович – ORCID 0000-0002-0402-3977; Прус Юлия Андреевна – ORCID 0000-0002-5663-3005; Нозадзе Диана Нодариевна – ORCID 0000-0002-0088-071X; Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000-0003-1534-3965; Шария Мераб Арчилевич – ORCID 0000-0002-0370-5204. Влияние терапии агонистами глюкагоноподобного пептида 1 типа на состояние белой и бурой жировой ткани по данным магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с ожирением. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;1(50):28–36. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0003

## Абстракт

**Цель** – оценить соотношение белой и бурой жировой ткани с помощью магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, сахарным диабетом, а также динамику изменения соотношения белой и бурой жировой ткани на фоне терапии агонистами глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1).

**Материал и методы.** В исследование включены 72 пациента с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> и наличием сердечно-сосудистых заболеваний. У 27 пациентов имелся сахарный диабет 2 типа. Исследование в динамике проведено 15 пациентам (МРС исходно и через 6 мес. терапии). Всем больным была выполнена оценка общеклинического состояния, проведен биохимический анализ крови, измерены уровни адипокинов, проведена МРС жировой ткани надключичной области, печени и подкожной жировой клетчатки (ПЖК) шеи.

**Результаты.** У пациентов с ожирением вне зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и степени ожирения по данным МРС значимой разницы в уровнях триглицеридов в жировой ткани надключичной области, ПЖК и печени не отмечается. При повторном визите через 6 месяцев терапии агонистами ГПП-1 отмечается положительная динамика в виде снижения объёма жировой ткани в надключичной области (0,95 [0,94;0,96] против 0,93 [0,91;0,95],  $p < 0,001$ ), а также значимое снижение уровня триглицеридов в печени ( $0,13 \pm 0,1$  против  $0,06 \pm 0,04$ ,  $p < 0,01$ ).

**Заключение.** В данной статье представлены промежуточные результаты исследования, которое проводится в настоящее время. Наша работа показывает важность дальнейшего исследования состояния жировой ткани с использованием МРС у большего количества пациентов с ожирением и отслеживанием динамики соотношения белой и бурой жировой ткани. Раскрытие данного механизма действия агонистов ГПП-1 позволит расширить их применение у кардиологических пациентов.

**Ключевые слова:** ожирение, магнитно-резонансная спектроскопия, белая жировая ткань, бурая жировая ткань, агонисты ГПП-1.

## The effect of glucagon-like peptide 1 agonists on white and brown adipose tissue according to magnetic resonance spectroscopy in obese patients.

N.S. Kurochkina, S.G. Sahakyan, D.V. Ustyuzhanin, Yu.A. Prus, D.N. Nozadze, I.V. Sergienko, M.A. Sharia Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov» of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow

### Abstract

**The aim** – assessment of the ratio of white and brown adipose tissue using magnetic resonance spectroscopy (MRS) in patients with cardiovascular diseases, obesity, diabetes mellitus and the dynamics of changes in the ratio of white and brown adipose tissue before and after GLP-1 agonists treatment. **Material and methods.** 72 patients with a body mass index (BMI) over or equal 30 kg/m<sup>2</sup> and cardiovascular diseases were included. 27 patients had type 2 diabetes mellitus. The research in dynamic was conducted in 15 patients (MRS initially and after 6 months of therapy). The patients underwent a general clinical assessment, a biochemical blood test, and MRS of the adipose tissue of the supraclavicular region, liver and subcutaneous adipose tissue of the neck. Adipokine levels were measured in all cases.

**Results.** In obese patients, regardless of both the presence of type 2 diabetes mellitus and the degree of obesity, there was no significant difference in triglyceride levels in adipose tissue, according to the MRS. After 6 months of therapy with GLP-1 agonists, there was a positive trend - decreasing of the volume of adipose tissue in the supraclavicular region - (0.95[0.94; 0.96] versus 0.93[0.91; 0.95]  $p < 0.001$ ), as well as a significant decrease in the level of triglycerides in the liver ( $0.13 \pm 0.1$  versus  $0.06 \pm 0.04$   $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** This article presents the primary results of influence of GLP-1 agonists therapy on adipose tissue. Our work shows the importance of further investigation of the state of adipose tissue using MRI in a larger number of obese patients and tracking the dynamics of the ratio of white and brown adipose tissue. The disclosure of this mechanism of action of GLP-1 agonists will expand their use in cardiologic patients.

**Keywords:** obesity, magnetic resonance spectroscopy, white adipose tissue, brown adipose tissue, GLP-1 agonists.

## Введение

Ожирение является хроническим заболеванием и глобальной проблемой общественного здравоохранения. Ожирение приводит к развитию инсулинорезистентности, сахарному диабету 2 типа, дислипидемии, сердечно-сосудистым заболеваниям, что сопряжено с сокращением продолжительности жизни. С ростом распространенности ожирения и сахарного диабета 2 типа в общей популяции отмечается увеличение случаев развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). При НАЖБП происходит избыточное накопление триглицеридов в цитоплазме гепатоцитов. Текущий золотой стандарт количественного определения внутрипеченочного содержания липидов основан на инвазивной биопсии печени с последующим гистологическим анализом. Помимо инвазивного метода оценки содержания жировой ткани в печени, были разработаны неинвазивные методы, такие как ультразвуковое исследование печени, компьютерная томография (КТ), МРС и магнитно-резонансная томография (МРТ) [1]. Среди этих методов УЗИ и КТ дают только качественную информацию о стеатозе печени, тогда как методы на основе МРС или МРТ способны

точно количественно определять даже небольшой объём жировой ткани [2]. Неинвазивные магнитно-резонансные методы уже доказали свой большой потенциал, особенно в продольных и поперечных исследованиях, касающихся различных метаболических состояний и схем лечения. В последние годы по этому вопросу проводились клинические и научные исследования.

Среди современных методов МРТ одновоксельная МРС стала золотым стандартом количественного определения содержания жира в печени благодаря высокой корреляции с морфологическим исследованием образцов печени. По сравнению с биопсией она менее инвазивна, не имеет риска геморрагических осложнений, идеально подходит для характеристики всей ткани и в меньшей степени зависит от вариабельности наблюдателя при гистологическом исследовании. Кроме того, она позволяет проводить повторные измерения и сопутствующую оценку стеатоза различных тканей, что является важным моментом при фенотипировании ожирения [3, 4].

Белая и бурая жировые ткани представляют собой два варианта жировой ткани, которые участвуют в энергетическом обмене с принципиально противоположными функциями. Белая жировая

ткань хранит энергию в форме триглицеридов, тогда как бурая жировая ткань окисляет жирные кислоты, вызывая адаптивный термогенез, поддерживая внутреннюю температуру тела. Концентрация бурой жировой ткани в организме человека может изменяться с возрастом и изменением массы тела.

При проведении МРС оценивается отношение площадей воды к пикам сигналов от липидов, что коррелирует с содержанием триглицеридов в печени, в подкожной жировой клетчатке (ПЖК), в надключичной ямке. Отличительной особенностью белой жировой ткани при МРС является минимальное количество воды, преобладание липидов, тогда как в бурой жировой ткани количество воды значительно выше.

Основной целью при лечении ожирения является уменьшение объема белой жировой ткани. Для лечения пациентов с ожирением и НАЖБП рекомендована модификация образа жизни, состоящая из диеты, физических упражнений и снижения веса [5].

Препаратами, которые исходно разрабатывались для лечения сахарного диабета, а в последующем продемонстрировали положительное влияние на лечение ожирения, являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1). Именно эти препараты продемонстрировали влияние на твердые конечные точки у больных с сердечно-сосудистой патологией атеросклеротического генеза. Агонисты ГПП-1 снижают вес, улучшают гликемию, уменьшают количество сердечно-сосудистых событий у людей с сахарным диабетом и имеют дополнительные кардиопротективные эффекты.

Одной из главных целей при лечении пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (в т.ч. атеросклеротического генеза) является снижение риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. В данной когорте пациентов этого можно достичь добавлением к терапии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (НГЛТ-2) и/или агонистов рецепторов ГПП-1 [6, 7], имеющих доказанную в клинических исследованиях SELECT, SUSTAIN и LEADER эффективность в отношении снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, а также усиления кардиопротекции и нефропротекции.

Целью нашего исследования является изучение соотношения белой и бурой жировой ткани у пациентов с ожирением, ССЗ, сахарным диабетом (СД) 2 типа методом МРС, а также оценка динамики показателей МРС на фоне применения агонистов ГПП-1.

## Материал и методы

В данную работу были включены пациенты старше 18 лет с индексом массы тела (ИМТ) более

30 кг/м<sup>2</sup>. Критериями исключения из исследования являлись: сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA, СД 1 типа, гемодинамически значимые пороки сердца, воспалительные заболевания, гипо- или гипертиреоз, цирроз печени, нарушение функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), острый коронарный синдром, а также плановое чрескожное коронарное вмешательство и коронарное шунтирование менее чем за 6 месяцев до включения в исследование.

Исследование проведено по разработанному в ФГБУ НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова Минздрава России протоколу МРС, направленному на количественную оценку компонентов жировой ткани в надключичной области, ПЖК и жировой ткани печени. Магнитно-резонансная спектроскопия проводилась на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Aera 1.5 T при комнатной температуре 25 °С. МР-спектры были получены от трех точек (воксели располагались в левом надключичном жировом депо, ПЖК шеи, печени). Содержание триглицеридов в надключичной области, ПЖК, и печени определяли путем интегрирования для каждого спектра частотной области и выражения результата в процентах от водного сигнала (% триглицеридов =  $S_t / (S_w + S_t) \times 100\%$ ), где  $S_t$  – площадь под пиком триглицеридов,  $S_w$  – площадь под пиком воды.

Обследование пациентов проводилось после подписания информированного добровольного согласия. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (протокол № 261 от 26.10.2020).

Всем пациентам была выполнена оценка общеклинического состояния, включающая сбор анамнеза, осмотр, анализ антропометрических данных, был проведен биохимический анализ крови (липидный профиль, глюкоза, гликированный гемоглобин, индекс резистентности к инсулину (НОМА-IR)), а также были определены уровни адипокинов (адипонектина, резистина, лептина) в сыворотке крови. Сбор анамнеза включал оценку факторов риска развития ССЗ и имеющихся в наличии заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Антропометрические исследования включали измерение роста, массы тела, окружности талии обследуемого. Массу тела измеряли на стандартизированных медицинских электронных весах ВЭМ-150 «Масса-К» (Россия). Рост измерялся без обуви при помощи стандартного ростомера. ИМТ рассчитывался путем деления показателя массы тела (кг) на показатель роста, возведенного в квадрат (м<sup>2</sup>). Наличие ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и более соответствовало ожирению согласно классификации Международной группы по ожирению ВОЗ [8].

Забор крови осуществлялся из вены натощак после 12 часов голодания. Проводилось

биохимическое исследование венозной крови для оценки уровней ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкозы, адипокинов (лептин, резистин, адипонектин). Рассчитывался индекс резистентности к инсулину (НОМА-IR) с помощью формулы:  $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ .

После первого визита и проведения МРС пациенты начинали прием семаглутида с титрацией дозы: первые 4 недели – по 0,5 мг 1 раз в неделю подкожно, с 5 недели – 1,0 мг 1 раз в неделю подкожно, либо лираглутида с титрацией дозы от 0,6 мг 1 раз в день подкожно, еженедельно увеличивая дозу на 0,6 мг/сут до достижения лечебной дозировки 3 мг 1 раз/сут, минимальный курс приема составлял 6 месяцев. При повторном визите через 6 месяцев проводилось биохимическое исследование венозной крови и магнитно-резонансная спектроскопия жировой ткани в надключичной области, ПЖК шеи и печени.

Статистическая обработка проведена с использованием программы MedCalc® statistical software и Microsoft Excel. Количественные данные в группах представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ) для показателей с нормальным распределением и медианы с интерквартильным разбросом [25%; 75%] для показателей с распределением, отличным от нормального. Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%).

Аналитическую статистику выполняли с использованием t-критерия Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или теста Манна-Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Для сравнения по качественным признакам –  $\chi^2$ -тест. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Общая характеристика больных

В анализ были включены данные 72 пациентов с ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$ , исходно пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа, из которых 27 пациентов были с СД 2 типа и 45 – без СД 2 типа. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. В группе с наличием СД 2 типа отмечался более высокий уровень ИМТ ( $p=0,02$ ), встречался чаще метаболический синдром ( $p < 0,001$ ), ИБС ( $p=0,03$ ) и стентирование коронарных артерий ( $p=0,04$ ). Стеатоз печени (уровень триглицеридов печени более 5,6%) встречался у 70,4 % пациентов с СД 2 типа и у 57,7% без СД. На момент включения значимой разницы в приеме гиполлипидемической терапии не отмечалось. Несмотря на прием гипогликемической терапии (метформин 74,1%, сульфаниламочевина 11,1%, эмпаглифлозин 29,6%) в группе с СД 2 типа отмечался значимо повышенный уровень глюкозы и гликированного

гемоглобина ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о недостижении целевых значений гликированного гемоглобина [9]. При оценке показателей МРС значимой разницы в уровне триглицеридов жировой ткани надключичной области, печени и ПЖК шеи между пациентами в группах с СД 2 типа и без СД 2 типа не отмечалось. Результаты представлены в таблице 1.

При разделении групп в зависимости от степени ожирения проведена оценка между 1 и 3 степенями ожирения. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту и полу; у пациентов с 3 степенью ожирения ИМТ и ОТ были закономерно выше ( $p < 0,001$ ). По результатам лабораторных анализов уровень гликемии и липидный профиль в группах не различались, однако у пациентов с ожирением 3 степени был значимо повышен уровень лептина (46,8 [45,0;67,7] против 20,4 [14,3;29,2] нг/мл  $p < 0,001$ ) [10]. При оценке результатов МРС в этих группах также не отмечалось статистически значимой разницы в уровнях триглицеридов в надключичной области, печени и ПЖК шеи.

Результаты представлены в таблице 2.

При визите через 6 месяцев приема агонистов ГПП-1 у пациентов ( $n=15$ ) выявлено снижение ИМТ и ОТ, а также положительная динамика результатов лабораторных показателей и МРС.

При повторном МРС отмечается уменьшение соотношения триглицеридов и воды в надключичной области (0,93 [0,91;0,95] против 0,95 [0,94;0,96],  $p < 0,001$ ), а также значимое снижение уровня триглицеридов в печени ( $0,13 \pm 0,1$  против  $0,06 \pm 0,04$ ,  $p < 0,01$ ). В ПЖК шеи уровень триглицеридов значимо не снизился. Область ПЖК шеи является референтным местом с содержанием белой жировой ткани, таким образом изменение уровня триглицеридов в динамике не значимо для этой области. Жировой гепатоз исходно был у 66,6%, на фоне терапии и снижения массы тела отмечается значительное уменьшение выраженности жирового гепатоза печени.

Результаты представлены в таблице 3.

## Обсуждение

Ожирение является пандемией, которая имеет тенденцию к дальнейшему росту, что особенно важно, поскольку увеличение веса связано с повышенным риском развития опасных для жизни сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринных систем. Сочетание ожирения и СД 2 типа многократно ухудшает прогноз пациентов в отношении развития ССЗ [11]. Это находит отражение и в нашем исследовании, где у коморбидных пациентов значимо чаще, чем у пациентов только с ожирением, но без СД 2 типа развивалась ИБС (55,6% против 20%,  $p=0,03$ ) и проводилось стентирование коронарных артерий (37% против 11,1%,  $p=0,04$ ). Это обуславливает большой интерес к разработке

**Таблица 1.** Характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа, принимаемая терапия

Показатель	СД 2+ n=27	СД 2- n=45	p
Возраст, годы	57 ± 11	51 ± 12	0,56
Вес, кг	114,4 ± 24,0	103,9 ± 20,2	0,16
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	39 ± 7,4	35,3 ± 5,2	0,02
ОТ, см	118,0 ± 16,4	109,1 ± 15,7	0,97
Мужчины	11 (40,8%)	19 (42,2%)	0,94
Курение	7 (25,9%)	11 (24,4%)	0,91
Гипертоническая болезнь	24 (88,8%)	36 (80%)	0,77
ИБС	15 (55,6%)	9 (20%)	0,03
Инфаркт миокарда	2 (7,4%)	3 (6,7%)	0,91
Шунтирование	2 (7,4%)	0 (0%)	0,08
Стентирование КА	10 (37%)	5 (11,1%)	0,04
Атеросклероз БЦА	11 (40,7%)	10 (22,2%)	0,22
Метаболический синдром	15 (55,6%)	2 (4,4%)	<0,001
Стеатоз печени	19 (70,4%)	26 (57,7%)	0,61
<b>Лабораторные показатели</b>			
ОХС, ммоль/л	4,8 [3,8;6,2]	5,8[4,6;6,7]	0,1
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8 ± 1,3	3,5 ± 1,3	0,99
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9;1,4]	1,2 [1,0;1,5]	0,24
ТГ, ммоль/л	1,9 [1,2;2,4]	1,5 [1,2;2,1]	0,34
Глюкоза, ммоль/л	7,1 [5,3;8,3]	5,2 [4,8;5,5]	<0,001
АСТ, ммоль/л	25 [17,3;34,8]	19 [15;24]	0,04
АЛТ, ммоль/л	26 [18;46,5]	21[17;28,5]	0,22
Гликированный гемоглобин, %	6,9 ± 1,8	4,6 ± 0,7	<0,001
НОМА-IR	3,9 ± 1,8	1,2 ± 0,4	<0,001
Адипонектин, нг/мл	4,53 [3,68;10,12]	5,32 [4,05;8,2]	0,97
Лептин, нг/мл	29,7 [18,7;44,45]	36,2 [16,07;50,16]	0,64
Резистин, нг/мл	5,6 [4,44;6,99]	5,84 [4,35;7,86]	0,62
<b>Показатели МР-спектроскопии</b>			
Надключичная область, процент триглицеридов	0,95 ± 0,02	0,95 ± 0,02	0,09
Подкожно-жировая клетчатка, процент триглицеридов	0,98 ± 0,01	0,98 ± 0,01	0,1
Печень, процент триглицеридов	0,09 [0,05;0,21]	0,07 [0,04;0,12]	0,3
<b>Терапия</b>			
Статины	22 (81,5%)	25 (55,6 %)	0,09
Статины и эзетимиб	6 (22,2%)	9 (20%)	0,86
Метформин	20 (74,1%)	1 (2,2%)	< 0,0001
Сульфонилмочевина	3 (11,1%)	0 (0%)	0,03
Эмпаглифлозин	8 (29,6%)	1 (2,2%)	< 0,001
Лираглутид	3 (11,1%)	7 (15,6%)	0,65
Семаглутид	20 (74,1%)	29 (64,4%)	0,72

Примечания: данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%;75%] для количественных величин с ненормальным распределением или  $n$  (%) для качественных параметров. ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, БЦА – брахиоцефальные артерии, КА – коронарные артерии, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

**Таблица 2.** Характеристика пациентов в зависимости от степени ожирения

Показатель	Ожирение 1 степени n=31	Ожирение 3 степени n=19	p
Возраст, годы	52 ± 10	52 ± 12	0,42
Вес, кг	90,5 ± 12,6	131,9 ± 17,9	0,08
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,1 ± 2,1	45,1 ± 4,3	0,001
ОТ, см	101,4 ± 13,3	127,4 ± 14,0	0,001
Мужчины	12 (38,7%)	7 (36,8%)	0,93
Курение	6 (19,4%)	6 (31,6%)	0,45
Гипертоническая болезнь	23 (74,2%)	18 (94,7%)	0,57
ИБС	10 (32,3%)	7 (36,8%)	0,82
Инфаркт миокарда	2 (6,5%)	1 (5,3%)	0,87
Шунтирование	1 (3,2%)	1 (5,3%)	0,73
Стентирование КА	7 (22,6%)	3 (15,8%)	0,63
Атеросклероз БЦА	9 (29%)	5 (26,3%)	0,88
Метаболический синдром	6 (19,4%)	9 (47,4%)	0,13
Сахарный диабет 2 типа	12 (38,7%)	11 (57,9%)	0,43
<b>Лабораторные показатели</b>			
ОХС, ммоль/л	5,7 [4,6;6,7]	5,3 [4,5;6,7]	0,9
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2 ± 1,4	3,4 ± 1,3	0,68
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0;1,6]	1,2 [0,9;1,3]	0,30
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,1;2,9]	1,5 [1,1;2,0]	0,39
Глюкоза, ммоль/л	5,23 [4,8;6,2]	5,8 [5,2;7,5]	0,06
АСТ, ммоль/л	19 [15;27,3]	21 [16,4;45]	0,19
АЛТ, ммоль/л	21 [15,3;33,3]	24 [18,3;55,5]	0,13
Гликированный гемоглобин, %	5,1 ± 1,1	5,9 ± 1,5	0,38
Адипонектин, нг/мл	6,83 [4,4;9,5]	5,16 [3,7;10,7]	0,71
Лептин, нг/мл	20,4 [14,3;29,2]	46,8 [45,0;67,7]	0,0002
Резистин, нг/мл	5,7 [5,0;7,5]	5,7 [4,7;7,2]	0,76
<b>Показатели МР-спектроскопии</b>			
Надключичная область, процент триглицеридов	0,94 ± 0,02	0,95 ± 0,02	0,44
Подкожно-жировая клетчатка, процент триглицеридов	0,98 ± 0,01	0,98 ± 0,01	0,9
Печень, процент триглицеридов	0,06 [0,04;0,13]	0,09 [0,07;0,19]	0,13

Примечания: данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%;75%] для количественных величин с ненормальным распределением или  $n$  (%) для качественных параметров. ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, БЦА – брахиоцефальные артерии, КА – коронарные артерии, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

неинвазивных фармакотерапевтических средств для борьбы с ожирением. Агонисты рецептора ГПП-1 представляют собой уникальный класс противодиабетических препаратов, которые помимо улучшения гликемического контроля продемонстрировали многообещающие возможности в снижении веса у пациентов как с СД 2 типа так и без него [12]. Агонисты ГПП-1 оказывают влияние на суррогатные конечные точки (вес, уровни ХС ЛНП, ХС ЛВП, ОХ, глюкозы, гликированного гемоглобина), а также

на твердые конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркты, инсульты).

Во многих исследованиях назначение агонистов ГПП-1 сопровождалось снижением риска ССО у пациентов с СД 2 типа [13, 14]. При этом в мировой литературе практически отсутствуют данные о влиянии ГПП-1 на качественное и количественное соотношение жировой ткани в надключичной области, печени и ПЖК у пациентов с ожирением вне зависимости от наличия СД 2 типа. В нашем

**Таблица 3.** Характеристика пациентов, принимавших агонисты ГПП-1 (n=15)

Показатель	Значение
Возраст, годы	52,8 ± 9,8
Мужчины	8 (53,3%)
Курение	1 (6,7%)
Гипертоническая болезнь	13 (86,7%)
ИБС	4 (26,7%)
Инфаркт миокарда	1 (6,7%)
Шунтирование	0 (0%)
Стентирование КА	3 (20%)
Атеросклероз БЦА	5 (33,3%)
Метаболический синдром	3 (20%)
Сахарный диабет	5 (33,3%)
Жировой гепатоз	10 (66,6%)
<b>Терапия</b>	
Статины	13 (86,7%)
Статины и эзетимиб	2 (13,3%)
Метформин	3 (20%)
Сульфонилмочевина	0 (0%)
Эмпаглифлозин	1 (6,7%)
Лираглутид	4 (26,7%)
Семаглутид	11 (73,3%)

Показатель	1 точка n=15	2 точка n=15	p
Вес, кг	99,2 ± 16,8	87,2 ± 13,5	0,04
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,7 ± 5,0	29,6 ± 4,0	0,02
ОТ, см	108,5 ± 16,0	95,2 ± 12,8	0,02
<b>Лабораторные показатели</b>			
ОХС, ммоль/л	5,5 ± 1,9	4,1 ± 1,3	0,03
ХС ЛНП, ммоль/л	3,5 ± 1,7	2,2 ± 1,2	0,02
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [1,0;1,5]	1,4 [1,1;1,6]	0,13
ТГ, ммоль/л	2,1 ± 0,9	1,5 ± 0,1	0,008
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,8;5,3]	5,1 [5,0;5,5]	0,96
<b>Показатели МР-спектроскопии</b>			
Надключичная область, процент триглицеридов	0,95 [0,94;0,96]	0,93 [0,91;0,95]	<0,001
Подкожно-жировая клетчатка, процент триглицеридов	0,98 [0,97;0,98]	0,98 [0,96;0,99]	0,63
Печень, процент триглицеридов	0,13 ± 0,1	0,06 ± 0,04	<0,01

Примечания: данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%;75%] для количественных величин с ненормальным распределением или  $n$  (%) для качественных параметров. ИБС – ишемическая болезнь сердца, КА – коронарные артерии, БЦА – брахиоцефальные артерии, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

исследовании при проведении МРС наличие СД 2 типа не влияло на содержание триглицеридов в жировой ткани различных локализаций у пациентов с ожирением.

При ожирении развиваются нарушения секреции, функции и баланса адипокинов. По мере увеличения объема жировой ткани и прогрессирования ожирения отмечается повышение секреции лептина [15]. Это находит подтверждение и в нашем исследовании, где у пациентов с ожирением 3 степени регистрировался более высокий уровень лептина в сравнении с группой пациентов с ожирением 1 степени (46,8 [45,0;67,7] против 20,4 [14,3;29,2],  $p=0,0002$ ). Это можно объяснить тем, что гиперлептинемия представляет собой компенсаторный механизм для преодоления резистентности к лептину, которая возникает при ожирении.

НАЖБП часто встречается у людей с СД 2 типа с учётом особенностей патогенеза последнего: хроническая гиперинсулинемия и гипергликемия сопровождаются повышением уровня свободных жирных кислот в плазме, что, в свою очередь, приводит к усилению печеночного липогенеза. Очевидно, что при сочетании ожирения и СД 2 типа выраженность НАЖБП, определяемая уровнем триглицеридов в печени, многократно возрастает, что в конечном итоге приводит к нарастающей печёночной недостаточности и циррозу печени. В исследуемой группе у 62,5% пациентов на исходном уровне имелся жировой гепатоз, после 6 месяцев терапии агонистами ГПП-1 отмечалась положительная динамика в виде уменьшения уровня триглицеридов в печени (до:  $0,13 \pm 0,1$ , после:  $0,06 \pm 0,04$ ,  $p=0,002$ ), что свидетельствует о благоприятном прогнозе. Препараты данной группы снижают количество жировой ткани по данным МР-спектроскопии. Наше исследование убедительно демонстрирует, что количество белой жировой ткани на фоне терапии агонистами ГПП-1 значительно снижается. Следовательно, мы в праве ожидать такие положительные эффекты, как восстановление функции жировой ткани у пациентов с ожирением, потеря ею проатерогенных свойств, приобретение антиатерогенных свойств, влияние на систему адипокинов, снижение факторов воспаления и другие положительные механизмы для лечения пациентов с ССЗ атеросклеротического генеза. Наша работа показывает важность дальнейшего исследования состояния жировой ткани с использованием МРС у большего количества пациентов с ожирением и отслеживанием динамики соотношения белой и бурой жировой ткани. Раскрытие данного механизма действия агонистов ГПП-1 позволит расширить их применение у кардиологических пациентов.

## Заключение

В данной статье представлены промежуточные результаты исследования, которое проводится в настоящее время. По результатам МРС у пациентов с ожирением вне зависимости от наличия СД 2 типа и степени ожирения значимой разницы показателей МРС в уровне триглицеридов жировой ткани надключичной области, печени и ПЖК шеи не отмечалось.

При повторном МРС через 6 месяцев на фоне терапии агонистами ГПП-1 отмечается уменьшение соотношения триглицеридов и воды в надключичной области ( $0,95 [0,94;0,96]$  против  $0,93 [0,91;0,95]$ ,  $p<0,001$ ), а также значимое снижение уровня триглицеридов в печени ( $0,13 \pm 0,1$  против  $0,06 \pm 0,04$ ,  $p<0,01$ ) и повышение уровня воды, что можно рассматривать как увеличение объема бурой жировой ткани.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы / References

1. Pasanta D, Htun KT, Pan J, Tungjai M, Kaewjaeng S, Kim H, Kothan S. Magnetic Resonance Spectroscopy of Hepatic Fat from Fundamental to Clinical Applications. *Diagnostics*. 2021;11(5):842. doi: 10.3390/diagnostics11050842.
2. Lin L, Zhang Q, Wang N, Jiang K, Lin Y, Chen Z, Wang J. Evaluation of brown adipose tissue with intermolecular double-quantum coherence magnetic resonance spectroscopy at 3.0 T. *NMR in Biomedicine*. 2022;35(6):e4676. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30038-8.
3. Dutour A, Abdesselam I, Ancel P, Kober F, Mrad G, Darmon P, Gabori B. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diab Obes Metab*. 2016;18(9):882-891. doi: 10.1111/dom.12680.
4. Ternovoy SK, Shiryayev GA, Ustyuzbanin DV. The use of proton magnetic resonance spectroscopy in the patients with fatty infiltration of the liver. *Clinical medicine*. 2015;93(6):62-67. In Russian. (Терновой С.К., Ширяев Г.А., Устюжанин Д.В. Применение магнитно-резонансной спектроскопии по водороду у пациентов с неалкогольной жировой инфильтрацией печени. *Клиническая медицина*. 2015;93(6):62-67.)
5. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361.
6. Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, Kushner RF. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New Eng J Med*. 2021;384:989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183
7. Singh G, Krautbamer M, Bjälme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Inv Med*. 2022;70(1):5-13. doi: 10.1136/jim-2021-001952.
8. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3-5 June 1997 (No. WHO/NUT/NCD/98.1). World Health Organization. 1998.
9. Dedov II, Sbestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Vikulova OK, Galstyan GR, Sbestakova EA. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. by AI Dedov, MV Sbestakova, AY Mayorov. 10th ed. *Diabetes mellitus*. 2022;24(1S):1-148. In Russian. (Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Вуклова О.К., Галстян Г.Р., Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. *Сахарный диабет*. 2022;24(1S):1-148.) doi: 10.14341/DM12802.
10. Landecheo MF, Tuerro C, Valenti V, Bilbao I, Higuera M, Fröhbeck G. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk. *Nutrients*. 2019;11(11):2664. doi: 10.3390/nu11112664.
11. Gub DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pub Health*. 2009;9(1):1-20. doi: 10.1186/1471-2458-9-88.
12. Hope DC, Tan TM, Bloom SR. No guts, no loss: toward the ideal treatment for obesity in the twenty-first century. *Front Endocrinol*. 2018;9:442. doi: 10.3389/fendo.2018.00442.
13. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1050-1061. doi: 10.1002/oby.22794.
14. Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front Endocrinol*. 2019;10:155. doi: 10.3389/fendo.2019.00155.
15. Kurochkina NS, Prus YA, Popova AB, Nozadze DN, Ansheles AA, Masenko VP, et al. Study of the level of adipokines in patients with overweight and obesity, depending on the presence of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2022;2(47):21-32. In Russian. (Курочкина Н.С., Прус Ю.А., Попова А.Б., Нозадзе Д.Н., Аншелес А.А., Масенко В.П., Шарф Т.В., Ткачева М.В., Шария М.А., Сергиенко И.В. Изучение уровня адипокинов у больных с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2022;2(47):21-32.) doi:10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0004.



# Клинико–биохимические параметры, ассоциированные с изменением структуры ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0004

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

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск

Для цитирования: Аникина Анастасия Викторовна – ORCID 0000–0002–9086–6291, Амелин Михаил Евгеньевич – ORCID 0000–0002–5933–6479, Щербакова Лилия Валерьевна – ORCID 0000–0001–9270–9188, Рагино Юлия Игоревна – ORCID 0000–0002–4936–8362. Клинико–биохимические параметры, ассоциированные с изменением структуры ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;1(50):37–46. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0004

## Абстракт

**Цель исследования:** определить клинико-биохимические параметры, ассоциированные с изменением структуры ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом.

**Материал и методы.** Включены данные 172 мужчин в возрасте 50–70 лет с атеросклерозом некоронарной локализации и уровнем ХС-ЛНП более 1,8 ммоль/л. Всем пациентам выполнялась мульти-спиральная компьютерная томография/ангиография (МСКТ) аорты и ее ветвей и МСКТ голеностопных суставов для оценки изменений ахиллова сухожилия. Обследование включало антропометрию, биохимические исследования.

**Результаты.** В группе с участками отложения кальция в структуре ахиллова сухожилия возраст, уровень диастолического давления, уровень общего холестерина крови были в 1,1 раза больше, чем в группе без отложений. Площадь сечения сухожилия, плотность сухожилия, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности были в 1,2 раза больше, чем в группе без участков кальциноза. Уровень кальция крови также был выше в группе с участками отложения кальция в сухожилии.

В группе с участками отложения липидов в структуре ахиллова сухожилия вес был в 1,1 раза выше, а площадь сечения сухожилия в 1,2 раза больше, чем в группе без участков отложения липидов. У лиц с участками отложения липидов уровень общего холестерина был выше в 1,1 раза, чем в группе без участков отложения липидов. Уровень фосфора крови был ниже в группе с участками отложения липидов в сухожилии.

**Обсуждение.** Тендинопатия ахиллова сухожилия является распространенной проблемой, особенно у людей трудоспособного возраста, а также у пожилых людей. Течение тендинопатии может ухудшить наличие в ткани сухожилия патологических участков, таких как уплотнение ткани (кальциноз) и участки снижения плотности ткани сухожилия (отложение липидов в ткани сухожилия).

**Заключение.** В ткани ахиллова сухожилия мужчин с атеросклерозом, высоким уровнем ХС-ЛНП, кальция и фосфора крови микротравматизация может наступить при более низких нагрузках.

**Ключевые слова:** атеросклероз, клинико-биохимические параметры, плотность ахиллова сухожилия, площадь ахиллова сухожилия, мужчины.

## Clinical and biochemical parameters associated with changes in the structure of the achilles tendon in men with atherosclerosis

A.V. Anikina, M.E. Amelin, L.V. Shcherbakova, Yu.I. Ragino  
Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia

**Summary**

**Aim:** To determine the clinical and biochemical parameters associated with changes in the structure of the Achilles tendon in men with atherosclerosis.

**Material and methods.** 172 men aged 50–70 years with non-coronary atherosclerosis and LDL-C level over 1.8 mmol/L were included. All patients underwent multislice computed tomography angiography (MSCT) of the aorta and its branches and MSCT of the ankle joints to assess changes in the Achilles tendon. The examination included anthropometry, biochemical studies.

**Results.** In the group with areas of calcium deposition in the structure of the Achilles tendon, age, diastolic pressure, and total blood cholesterol were 1.1 times higher than in the group without deposits. Tendon cross-sectional area, tendon density, low-density lipoprotein cholesterol levels were 1.2 times greater than in the group without calcification areas. Blood calcium levels were also higher in the group with calcium deposits in the tendon. In the group with lipid deposition areas in the structure of the Achilles tendon, the weight was 1.1 times higher, and the area of the tendon section was 1.2 times greater than in the group without lipid deposition areas. In individuals with areas of lipid deposition, the level of total cholesterol was 1.1 times higher than in the group without areas of lipid deposition. The blood phosphorus level was lower in the group with areas of lipid deposition in the tendon. Discussion. Achilles tendinopathy is a common problem, especially in people of working age and also in the elderly. The course of tendinopathy can be aggravated by the presence of pathological areas in the tendon tissue, such as thickening of the tissue (calcification), and areas of decreased density of the tendon tissue (deposition of lipids in the tendon tissue).

**Conclusion.** In the tissue of the Achilles tendon of men with atherosclerosis, high levels of LDL-C, calcium and phosphorus in the blood, microtrauma can occur at lower loads.

**Keywords:** clinical and biochemical parameters, Achilles tendon density, Achilles tendon area, male population.

**Введение**

Подкожные разрывы ахиллова сухожилия являются одними из самых распространенных повреждений сухожилий и мышц, частота встречаемости таких разрывов может достигать до 47% [1]. Чаще всего данные разрывы встречаются у мужчин средней и старшей возрастной группы. Основным механизмом разрыва является чередование резких ускорений и остановок. Спонтанные разрывы ахиллова сухожилия чаще ассоциируют с наличием хронических заболеваний, длительным применением глюкокортикостероидов [2]. Точная причина спонтанного разрыва ахиллова сухожилия не установлена [3]. Одной из причин могут быть деструктивно-дистрофические изменения в суставе и ткани сухожилия. Согласно другим данным, разрыв сухожилия может произойти на фоне аутоиммунных, воспалительных, инфекционных, неврологических заболеваний и генетически обусловленного нарушения синтеза коллагена. Курение, хронические заболевания почек, гиперлипидемия, сахарный диабет также рассматриваются как факторы риска микротравматизации сухожилия. В литературе встречаются данные о гистологических признаках у пациентов, оперированных в первые сутки после травмы, дегенерации коллагена ахил-

лова сухожилия [4]. Ахиллово сухожилие имеет плохое кровоснабжение. Перфузия ахиллова сухожилия осуществляется сосудами паратенона [5]. С возрастом абсолютные показатели перфузии ахиллова сухожилия уменьшаются. Помимо этого, с возрастом изменяется и интенсивность перфузии в разных отделах сухожилия. При этом вне зависимости от возраста хуже всего кровоснабжается средняя часть ахиллова сухожилия [6]. В условиях физической нагрузки в ткани сухожилия повышается средняя температура, что способствует ухудшению эластичности и повышению травматизации [7]. Так, при исследованиях Theobald P., Bydder G. отметили, что наибольшая температура в 45 °С в толще сухожилия, достигавшаяся после семи минут бега трусцой, запускала каскад механизмов, приводящих к гибели теноцитов. В молодом возрасте хорошо кровоснабжаемое ахиллово сухожилие позволяет обеспечить температурный гомеостаз, охлаждая сухожилие. В свою очередь, в пожилом возрасте плохо кровоснабжаемые участки сухожилия подвержены более частым разрывам [8].

Целью нашего исследования было определить клинико-биохимические параметры, ассоциированные с изменением структуры ахиллова сухожилия у мужчин с атеросклерозом.

## Материал и методы исследования

Набор пациентов в исследование проводился в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (Новосибирск) в Отделении лучевой диагностики в период с 2017 по 2021 гг. Всего в исследование были отобраны 172 человека, находящихся на лечении в этом учреждении.

Критерии включения в исследование: мужской пол; возраст 50–70 лет; гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стенозы 25–49%), то есть пациенты высокого риска (Российские рекомендации, 2020); уровень ХС-ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л для пациентов высокого риска (Российские рекомендации, 2020) [9].

Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца; эндокринные заболевания (включая сахарный диабет); ишемический инсульт давностью менее полугодя; острые и хронические инфекционные заболевания; обострение хронических неинфекционных заболеваний; острая и хроническая почечная недостаточность; онкологические заболевания; занятие профессиональным спортом (раннее или в настоящий момент); наличие в анамнезе аллергических реакций на контрастные препараты; уровень клиренса креатинина менее 45 л/мин; отказ от подписания информированного согласия.

Далее группу исследования делили на подгруппы: 1) лица, у которых в структуре ахиллова сухожилия отсутствовали/присутствовали участки отложения кальция; 2) подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия участков отложения липидов в ткани сухожилия.

Исследование одобрено комитетом по этике НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 126 от 29 ноября 2016 г.). Все пациенты заполняли форму Информированного согласия на участие в исследовании с выполнением процедур, связанных с проводимым исследованием (в том числе с применением контрастного препарата и лучевой нагрузкой), и обработку персональных данных.

### МСКТ-обследование пациентов

Наличие и распространенность атеросклероза оценивалась по данным мультиспиральной компьютерной 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. Напряжение на трубке составляло 120–140 кВ, время сканирования – 100–200 мс, толщина среза – 0,5 мм. Радиационная нагрузка составляла 15–20 мЗв. Обработка данных проводилась на рабочей станции томографа: для визуализации аорты и ее ветвей по всей длине выполнялись трехмерные и многоплоскостные реконструкции.

Сегменты сосудов с плохим качеством изображения были исключены из дальнейшего анализа.

Исследования коронарных артерий и артерий нижних конечностей не проводилось в связи с отсутствием клинических жалоб, диагноза ишемическая болезнь сердца и высокой дозовой нагрузкой.

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 CAD-RADS 0–4 (минимальный <25%, легкий 25–50%, умеренный 50–70%, тяжелый >70%), (2) наличию смешанной бляшки, (3) наличию точечных кальцификаций в бляшке.

Оценка ахилловых сухожилий, их структуры, плотности, размеров проводилась по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Так как наименее кровоснабжаемым отделом сухожилия является его средняя часть, оценка площади сечения сухожилия проводилась в этой области. После построения мультипланарной реконструкции в сагиттальной проекции был измерен вертикальный размер сухожилия от места его отхождения от камбаловидной мышцы до прикрепления к пяточному бугру. Этот размер делился пополам, и в этой точке измерялся сагиттальный и поперечный размер. Площадь сечения сухожилия определяли по формуле  $S(\text{мм}^2) = \text{сагиттальный размер} \times \text{поперечный размер} \times \pi$ . Если в сухожилии имелся участок локального утолщения, поперечный и сагиттальный размер оценивали в области наибольшего утолщения. Оценивалась средняя площадь обоих сухожилий. Плотность ткани сухожилия в единицах Хаунсфилда измеряли в нескольких участках, оценивали среднее значение.

Ультразвуковое сканирование сонных артерий, брюшного отдела аорты было выполнено в В-режиме с цветовым доплеровским картированием потоков линейным датчиком 7 МГц на ультразвуковой системе Siemens Acuson (Германия). Артерии обследовали в продольной и поперечной проекциях с целью выявления сечения, в котором атеросклеротическая бляшка имела наибольший размер. Процент стеноза определяли в зоне максимального сужения просвета артерии. Гемодинамически значимым считали стеноз  $\geq 50\%$  диаметра. В В-режиме определяли толщину интима-медиального комплекса в трех точках на отрезке в 1,0 см с вычислением среднего значения. Нормальными значениями считали ТИМ <0,9 мм.

### Биохимические и антропометрические исследования

Однократный забор крови из локтевой вены проводился натощак через 12 ч после приема пищи. Показатели в крови липидного профиля (общий ХС, ТГ, ХС-ЛВП), глюкозы измеряли энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов Termo Fisher на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия). Показатель

ХС-ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы натошак (ГПН) осуществлялся по формуле: глюкоза плазмы (ммоль/л) =  $-0,137 + 1,047 \times$  глюкоза сыворотки (ммоль/л).

Измерение АД проводилось трижды с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I с регистрацией среднего значения трех измерений. Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводился по формуле: масса тела (кг), деленная на квадрат роста ( $m^2$ ).

### Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). Для проверки гипотезы о нормальном распределении показателей использовался критерий Шапиро-Уилка. Непрерывные переменные представлены в виде Me (медианы) и [25%; 75%], где 25% – 1-й квартиль; 75% – 3-й квартиль; 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. Был выполнен ROC-анализ с целью определения оптимального порога отсечения (optimal cut-off value) уровней кальция, фосфора, ХС-ЛНП для идентификации наличия участков отложения кальция и участков отложения липидов в структуре сухожилия. Для оценки изменения структуры ахиллова сухожилия была применена модель многофакторного логистического анализа, где в качестве зависимой переменной были взяты наличие/отсутствие участков отложения кальция; наличие/отсутствие участков отложения липидов; а в качестве независимых показателей были взяты возраст, ИМТ, ХС-ЛНП, ГПН, Са, Р. Были проанализированы модели множественной линейной регрессии, где в качестве зависимых показателей были взяты изменения структуры ахиллова сухожилия, такие как площадь сечения сухожилия и плотность сухожилия, а в качестве независимых переменных были взяты возраст, ИМТ, уровни в крови общего ХС, ХС-ЛВП, ГПН, Са, Р. Уровень статистической значимости различий определялся при  $p < 0,05$ .

В группе с участками отложения кальция в структуре ахиллова сухожилия возраст был в 1,1 раза больше, чем в группе без отложений ( $p=0,001$ ) (табл. 1). Уровень диастолического давления был в 1,1 раза выше в группе с наличием отложений кальция в структуре ахиллова сухожилия ( $p=0,004$ ). Площадь сечения сухожилия была в 1,2 раза больше в группе с участками кальцификации, чем в группе без участков кальциноза ( $p=0,001$ ). Плот-

ность ахиллова сухожилия была больше у мужчин второй группы, чем у мужчин первой группы в 1,2 раза ( $p=0,001$ ). У лиц с участками отложения кальция уровень общего холестерина был выше в 1,1 раза, чем в группе без участков обызвествления ( $p=0,001$ ) и уровень липопротеидов низкой плотности в 1,2 раза выше, чем в группе без отложения кальция в структуре сухожилия ( $p=0,003$ ). Уровень кальция крови также был выше в группе с участками отложения кальция в сухожилии ( $p=0,001$ ).

В группе с участками отложения липидов в структуре ахиллова сухожилия возраст был одинаков в обеих группах (табл. 2). Вес был в 1,1 раза выше в группе с наличием отложений липидов в структуре ахиллова сухожилия ( $p=0,035$ ). Площадь сечения сухожилия была в 1,2 раза больше в группе с участками жировой плотности, чем в группе без участков отложения липидов ( $p=0,001$ ). У лиц с участками отложения липидов уровень общего холестерина был выше в 1,1 раза, чем в группе без участков отложения липидов ( $p=0,005$ ). Уровень фосфора крови был ниже в группе с участками отложения липидов в сухожилии ( $p=0,001$ ).

После проведенного однофакторного ROC-анализа был определен оптимальный порог отсечения для уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в 3,5 ммоль/л, который с чувствительностью 64% и специфичностью 61% свидетельствует о наличии участков отложения кальция в ахилловом сухожилии (площадь под кривой 0,628,  $p=0,003$ ). Оптимальный порог отсечения для уровня кальция крови в 2,2 ммоль/л, который с чувствительностью 77% и специфичностью 51% будет показателем наличия участков отложения кальция в сухожилиях (площадь под кривой 0,647,  $p=0,001$  (рис. 1).

Далее по проведенному однофакторному ROC-анализу был определен оптимальный порог отсечения для уровня фосфора крови в 1,35 ммоль/л, который с чувствительностью 62% и специфичностью 64% свидетельствует о наличии участков отложения липидов в ахилловом сухожилии (площадь под кривой 0,626,  $p=0,001$ ). О качестве данных моделей можно судить по значению AUC: по экспертной шкале значения AUC в пределах 0,6–0,7 говорит о среднем качестве модели (рис. 2).

Проведенный далее многофакторный логистический регрессионный анализ подтверждает результаты ROC-анализа. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности крови повышает шанс наличия участков отложения кальция в сухожилиях (ОШ=1,574, 95% ДИ: 1,097–2,259,  $p=0,014$ ), такая же ассоциация прослеживается с возрастом (ОШ=1,080, 95% ДИ: 1,035–1,127;  $p=0,001$ ) и уровнем кальция крови (ОШ=1,558, 95% ДИ: 1,184–2,047;  $p=0,002$ ) (табл. 3).

Анализ результатов многофакторного логистического анализа, где наличие/отсутствие липидов в сухожилиях взято в качестве зависимой пере-

**Таблица 1.** Клинико-биохимические показатели у мужчин в группе с наличием участков отложения кальция в сухожилиях и без (Ме [25%; 75%])

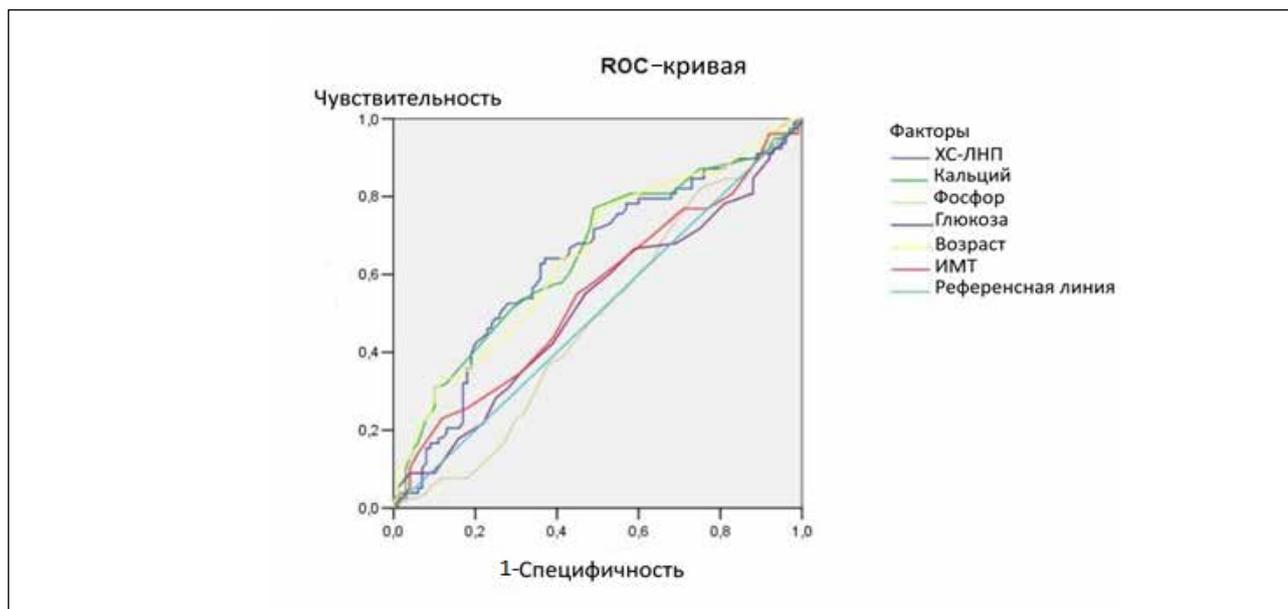
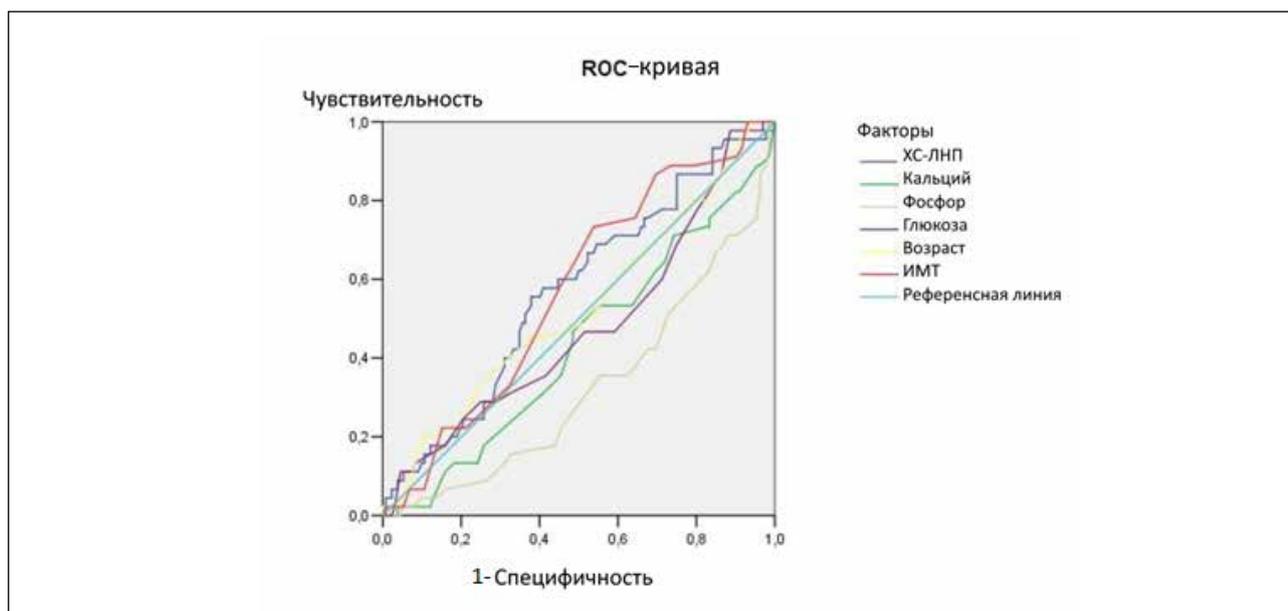
Показатели	Группа без участков отложений кальция в сухожилиях	Группа с участками отложений кальция в сухожилиях	P
Возраст, годы	60,5 [58,0; 65,0]	64,0 [61,0; 73,3]	0,001
Вес, кг	85,0 [76,0; 95,8]	89,0 [76,5; 100,0]	0,197
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,0 [26,0; 33,0]	31,0 [27,0; 34,0]	0,259
ОТ, см	97,0 [86,0; 102,0]	98,5 [86,0; 105,0]	0,413
ОБ, см	105,0 [99,0; 110,0]	105,0 [101,0; 110,0]	0,739
САД, мм рт.ст.	126,5 [115,0; 151,0]	143,0 [117,8; 155,3]	0,61
ДАД, мм рт.ст.	80,5 [74,0; 93,0]	90,0 [75,8; 99,3]	0,004
Площадь сечения сухожилия, мм <sup>2</sup>	330,5 [228,4; 398,3]	406,6 [351,7; 536,9]	0,001
Плотность ткани, ед. X	53,0 [47,0; 62,5]	66,0 [61,5; 74,0]	0,001
ОХС, ммоль/л	5,4 [5,0; 6,1]	6,1 [5,7; 6,6]	0,001
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,4]	1,1 [0,9; 1,6]	0,366
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,2; 2,0]	1,8 [1,5; 2,3]	0,052
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,3 [2,7; 3,9]	3,8 [3,2; 4,5]	0,003
Са, ммоль/л	2,2 [2,1; 2,3]	2,3 [2,2; 2,3]	0,001
P, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	0,740
ГПН, ммоль/л	5,6 [5,2; 6,1]	5,7 [5,2; 6,1]	0,692

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, ХС-ЛНП – липопротеиды низкой плотности, Са – кальций, P – фосфор, ГПН – глюкоза плазмы натощак.

**Таблица 2.** Клинико-биохимические показатели у мужчин в группе с наличием участков отложения липидов в сухожилиях и без (Ме [25%; 75%])

Показатели	Группа без участков отложений липидов в сухожилиях	Группа с участками отложений липидов в сухожилиях	P
Возраст, годы	63,0 [59,0; 65,8]	62,0 [59,0; 65,8]	0,590
Вес, кг	85,0 [75,0; 98,0]	93,0 [81,5; 100,0]	0,035
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,0 [25,0; 33,0]	31,0 [27,5; 33,0]	0,153
ОТ, см	97,0 [86,0; 103,8]	98,0 [89,5; 103,0]	0,571
ОБ, см	105,0 [99,0; 110,0]	106,0 [102,0; 111,0]	0,495
САД, мм.рт.ст.	127,0 [115,3; 154,0]	131,0 [115,0; 155,5]	0,547
ДАД, мм.рт.ст.	84,0 [75,0; 98,0]	84,0 [74,0; 94,0]	0,399
Площадь сечения сухожилия, мм <sup>2</sup>	351,7 [239,2; 422,3]	412,9 [352,1; 507,1]	0,001
Плотность ткани, ед.X	58,0 [49,0; 67,0]	63,0 [54,0; 72,5]	0,122
ОХС, ммоль/л	5,7 [5,1; 6,2]	6,1 [5,6; 6,7]	0,005
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,4]	1,1 [0,9; 1,6]	0,470
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,4; 2,1]	1,7 [1,4; 2,2]	0,672
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,5 [2,8; 4,3]	3,8 [3,0; 4,4]	0,167
Са, ммоль/л	2,3 [2,1; 2,3]	2,3 [2,1; 2,3]	0,170
P, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,3]	1,1 [1,0; 1,2]	0,001
ГПН, ммоль/л	5,7 [5,2; 6,1]	5,5 [5,2; 6,2]	0,657

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ХС – ЛВП-липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, ХС-ЛНП – липопротеиды низкой плотности, Са – кальций, P – фосфор, ГПН – глюкоза плазмы натощак.

**Рисунок 1.** ROC-анализ для идентификации наличия кальцификатов в ахилловом сухожилии**Рисунок 2.** ROC-анализ для идентификации наличия липидов в ахилловом сухожилии

менной, показал, что повышение уровня общего холестерина крови на 1 ммоль/л повышает шанс наличия участков отложения липидов в сухожилиях (ОШ=1,835, 95% ДИ: 1,119–3,011,  $p=0,016$ ), а повышение уровня фосфора на 0,1 ммоль/л (ОШ=0,014, 95% ДИ: 0,001–0,219;  $p=0,002$ ) снижает шанс их наличия (табл. 4).

Далее был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ, где в качестве зависимых показателей взяты площадь сечения сухожилия, плотность ахиллова сухожилия. Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа показали, что площадь сечения сухожилия прямо ассоциирована с уровнем общего холестерина

крови ( $B=39,43$ ,  $p=0,001$ ), с возрастом ( $B=3,134$ ;  $p=0,004$ ), с уровнем триглицеридов ( $B=26,3$ ;  $p=0,009$ ) и обратно ассоциирована с уровнем глюкозы плазмы натощак ( $B=-28,687$ ;  $p=0,039$ ) и уровнем фосфора крови ( $B=-134,869$ ;  $p=0,022$ ) (табл. 5).

Линейный многофакторный регрессионный анализ показал, что плотность ахиллова сухожилия прямо ассоциирована с возрастом мужчин ( $B=0,553$ ;  $p=0,001$ ) (табл. 6).

## Обсуждение

Сухожилие представляет собой плотную оформ-

**Таблица 3.** Результаты логистического регрессионного анализа ассоциации факторов риска с шансом наличия отложения кальция в ахилловом сухожилии

Показатели	ОШ	95% ДИ		Р
		Нижний	Верхний	
Возраст, на 1 год	1,080	1,035	1,127	0,001
ХС-ЛНП, на 1 ммоль/л	1,574	1,097	2,259	0,014
ИМТ, на 1 кг/м <sup>2</sup>	1,012	0,944	1,085	0,734
ГПН, на 1 ммоль/л	0,856	0,521	1,405	0,537
Са, на 0,1 ммоль/л	1,558	1,184	2,047	0,002

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, Са – кальций, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, р – степень статистической значимости.

**Таблица 4.** Результаты логистического регрессионного анализа ассоциации факторов риска с шансом наличия отложения липидов в ахилловом сухожилии

Показатели	ОШ	95% ДИ		Р
		Нижний	Верхний	
Возраст, на 1 год	1,016	0,969	1,066	0,503
ОХС, на 1 ммоль/л	1,835	1,119	3,011	0,016
ХС-ЛВП, на 1 ммоль/л	2,367	0,783	7,157	0,127
ТГ, на 1 ммоль/л	1,180	0,781	1,784	0,432
ИМТ, на 1 кг/м <sup>2</sup>	1,015	0,936	1,101	0,715
ГПН, на 1 ммоль/л	0,661	0,369	1,183	0,163
Са, на 0,1 ммоль/л	0,168	0,007	3,784	0,261
Р, на 0,1 ммоль/л	0,014	0,001	0,219	0,002

Примечания: ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ИМТ – индекс массы тела, ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, Са – кальций, Р – фосфор; ГПН – глюкоза плазмы натощак, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, р – степень статистической значимости.

ленную соединительную ткань, содержащую прослойки рыхлой волокнистой ткани. На поперечном и продольном разрезах сухожилия видно, что оно состоит из параллельно расположенных коллагеновых волокон, образующих пучки различного порядка. Сухожилие окружено по периферии тонкой соединительнотканной прослойкой – эпителием. Сосуды и нервы, обеспечивающие трофику и иннервацию сухожилия, проходят в прослойках рыхлой волокнистой соединительной ткани. Биомеханические свойства сухожилия, основную роль в которых играют коллагеновые волокна, обеспечены в том числе за счет эластических волокон, гликопротеинов и особенностей цитоархитектоники клеток [11; 12]. При формировании ткани сухожилия протеогликаны связывают друг с другом коллагеновые волокна, обеспечивая их взаимную стабилизацию [13].

Тендинопатия ахиллова сухожилия является распространенной проблемой, особенно у людей

трудоспособного возраста, а также у пожилых людей. [14]. В течение жизни ткань сухожилия претерпевает определенные изменения, связанные как с внутренними факторами, в том числе под влиянием генетической предрасположенности, так и с внешними. В метаанализе Козловой А.С., отмечено, что нарушения работы опорно-двигательного аппарата у спортсменов, как правило, инициированы генами, кодирующими белки структурных компонентов опорно-двигательного аппарата, а также факторами роста и белками внеклеточного матрикса [15]. В работе Vafek E.C. и др. показано, что биомеханические показатели структуры ахиллова сухожилия крыс изменяются с возрастом и влияют на стресс-релаксационную реакцию. На основании этого можно предположить, что в тканях ахиллова сухожилия пожилых животных микротравматизация наступит при более низких нагрузках по сравнению с более молодыми животными [16]. Michikura M. и др. доказали, что увеличение возраста было

**Таблица 5.** Ассоциации изучаемых признаков с площадью сечения ахиллова сухожилия

Показатели	B	CO	P
Возраст, на 1 год	3,134	1,076	0,004
ОХС, на 1 ммоль/л	39,43	11,085	0,001
ХС-ЛВП, на 1 ммоль/л	10,577	26,006	0,685
ТГ, на 1 ммоль/л	26,3	9,982	0,009
ИМТ, на 1 кг/м <sup>2</sup>	0,376	1,833	0,838
ГПН, на 1 ммоль/л	-28,687	-0,149	0,039
Са, на 0,1 ммоль/л	-1,461	1,530	0,528
P, на 0,1 ммоль/л	-1,633	1,502	0,022

Примечания: ОХС – общий холестерин, ИМТ – индекс массы тела, ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, Са – кальций, P – фосфор; ГПН – глюкоза плазмы натощак, p – степень статистической значимости, B – регрессионный коэффициент, CO – стандартное отклонение регрессионного коэффициента.

**Таблица 6.** Ассоциации изучаемых признаков с плотностью ахиллова сухожилия

Показатели	B	CO	P
Возраст, на 1 год	0,553	0,105	0,001
ХС-ЛНП, на 1 ммоль/л	1,122	0,924	0,226
ИМТ, на 1 кг/м <sup>2</sup>	0,174	0,181	0,337
ГПН, на 1 ммоль/л	-1,263	1,349	0,350
Са, на 0,1 ммоль/л	2,026	6,924	0,770
P, на 0,1 ммоль/л	-1,099	5,753	0,849
Са, на 0,1 ммоль/л	-1,461	1,530	0,528
P, на 0,1 ммоль/л	-1,633	1,502	0,022

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, Са – кальций, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, P – фосфор, ГПН – глюкоза плазмы натощак, p – степень статистической значимости, B – регрессионный коэффициент, CO – стандартное отклонение регрессионного коэффициента.

связано со снижением плотности ахиллова сухожилия, а избыточный вес наоборот был связан с его уплотнением. Были выявлены значимые обратные корреляции между плотностью сухожилия и толщиной интима-медиаляного комплекса общей сонной артерии. В многофакторном линейном регрессионном анализе была выявлена достоверная связь между плотностью и максимальным ИМТ. В логистическом регрессионном анализе, скорректированном на возраст, пол и традиционные сердечно-сосудистые факторы риска (история курения, наличие гипертонии, наличие сахарного диабета, избыточный вес, ЛНП-холестерин, ЛВП-холестерин и log триглицериды), повышение плотности ахилловых сухожилий ассоциировалось с наличием сердечно-сосудистых заболеваний [17].

В литературе также встречаются данные, говорящие о том, что дегенеративно-дистрофические изменения в ахилловых сухожилиях протекают совместно с дегенеративными заболеваниями других областей, с метаболическими нарушениями

и нарушениями кровоснабжения. Так, в ткани ахиллова сухожилия пациентов с диабетом 2 типа выявлены большие дегенеративные изменения, чем в контрольной группе, сопоставимой по полу и возрасту. Изменения структуры ахиллова сухожилия – встречаются значительно чаще у мужчин, чем у женщин с сахарным диабетом 2 типа [18]. Таких данных немного.

Основной причиной изучения структуры и плотности сухожилия является семейная гиперхолестеринемия. Утолщение ахиллова сухожилия один из наиболее ранних признаков проявления ксантомы ахиллова сухожилия. Взаимосвязь между толщиной ахиллова сухожилия и уровнями ХС-ЛНП, а также факторами риска утолщения ахиллова сухожилия у пациентов с гиперхолестеринемией до сих пор была плохо изучена. Утолщение ахиллова сухожилия может служить ценным вспомогательным диагностическим признаком гиперхолестеринемии и использоваться для оценки и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Squier K.

и др. доказали, что у лиц с семейной гиперхолестеринемией была более низкая плотность ахиллова сухожилия по сравнению с контрольной группой. Авторы обнаружили, что люди с семейной гиперхолестеринемией снижают нагрузку на сухожилие при движении. Эти данные показывают, что накопление холестерина в сухожилии может способствовать снижению функции ахиллова сухожилия, потенциально увеличивая вероятность его травмы [20]. Эти же данные продемонстрировали Matsumoto I. и др. у пациентов с утолщением ахиллова сухожилия [21].

Отмечается, что снижение уровня фосфора крови вызывает более частое наличие участков отложения липидов в сухожилии и его утолщение. Это объясняется определенным сходством патогенеза остеопороза и атеросклероза. При повреждении моноцитарные клетки в сосудистой стенке дифференцируются в «пенистые» клетки, в костной ткани – в остеокласты. Помимо этого, сосудистый кальцификат представлен теми же элементами, что и костная ткань: солями кальция, фосфатами, остеопонтином, коллагеном типа I, остеонектином, остеокальцином и др. [22, 23].

## Заключение

Исходя из данных компьютерной томографии, можно предполагать, что в ткани ахиллова сухожилия пожилых мужчин с атеросклерозом, высоким

уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности, кальция и фосфора крови, будут более часто возникать участки отложения кальция или липидов, что в свою очередь снизит функцию сухожилия и микротравматизация у этих пациентов наступит при более низких нагрузках.

## 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.

## Список литературы / References

1. Kotelnikov GP, Kim YD, Sbitikov DS, Filatov EY. Variants of the causes of subcutaneous rupture of the Achilles tendon. *Modern problems of science and education*. 2015;2-1. In Russian. (Котельников Г.П., Ким Ю.Д., Шутиков Д.С., Филатов Е.Ю. Варианты причин подкожного разрыва ахиллова сухожилия. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2-1.)
2. Kader D, Saxena A, Movin T, Maffulli N. Achilles tendinopathy: some aspects of basic science and clinical management. *Br J SportsMed*. 2002;36(4):239-249. doi: 10.1136/bjism.36.4.239.
3. Goldina IM, Trofimova EY, Klyukvin IY, Malygina MA, Sakharova OM. Possibilities of emergency ultrasound diagnosis of subcutaneous injury of the Achilles tendon. *Diagnostic and interventional radiology*. 2014;8(4):21-30. In Russian. (Гольдина И.М., Трофимова Е.Ю., Клюквин И.Ю., Мальгина М.А., Сахарова О.М. Возможности неотложной ультразвуковой диагностики подкожной травмы ахиллова сухожилия. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2014;8(4):21-30).
4. Sereda AP. Chronic ruptures of the Achilles tendon – how to treat them and is spontaneous union possible? Results of shortening tenoplasty. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(2):59-69. In Russian. (Серда А.П. Застарелые разрывы ахиллова сухожилия – как их лечить и возможно ли спонтанное сращение? Результаты укорачивающей тенопластики. *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(2):59-69).
5. Zantor T, Tillmann B, Petersen W, Tillmann B, Petersen W. Quantitative assessment of bloodvessels of the human Achilles tendon: An immunohistochemical cadaver study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;123:501-504.
6. Pichler W, Tesch NP, Grechenig W, Leithgoeb O, Windisch G. Anatomic variations of the musculotendinous junction of the soleus muscle and its clinical implications. *Clin Anat*. 2007;20(4):444-447.
7. Cretnik A, Frank A. Incidence and outcome of rupture of the Achilles tendon. *Wien Klin Wchenschr*. 2009;116:33-38.
8. Theobald P, Bydder G, Dent C, Nokes L, Pugh N, Benjamin M. The functional anatomy of Kager's fat pad in relation to retrocalcaneal problems and other hindfoot disorders. *J Anat*. 2006;208:91-97.
9. Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations, VII revision*. 2020;1(38):7-42. In Russian. (Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации, VII пересмотр*. 2020;1(38):7-42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002).

10. Macb F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) In Russian. (2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3826. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3826>).
11. Lychagin AV, Aliev RI, Bogatov VB, Churbanov SN, Timashev PS, Muzychenkov AV, et al. The use of the tendon of the long peroneal muscle in plastic surgery of the anterior cruciate ligament: biomechanical properties of the graft, correlation relationships. Russian Journal of Biomechanics. 2020;24(4): 505-512. In Russian. (Лычагин А.В., Алиев Р.И., Богатов В.Б., Чурбанов С.Н., Тимашев П.С., Музыченко А.В., Гаркави А.В., Петров П.И., Лутина М.М. Применение сухожилия длинной малоберцовой мышцы при пластике передней крестообразной связки: биомеханические свойства трансплантата, корреляционные взаимосвязи. Российский журнал биомеханики. 2020;24(4): 505-512.) doi: 10.15593/RZhBiomeh/2020.4.08.
12. Pimentel SB, Carvalho HF Cellular aspects of elastogenesis in the elastic tendon of the chicken wing. Cell Biol Int. 2003;27(7):579-586.
13. Strelkov NS, Kildiyarova RR, Mingazova DF, Lapteva RF. Connective tissue in children in normal and pathological conditions. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2009;6(111):74-75. In Russian. (Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р., Мингазова Д.Ф., Лантева Р.Ф. Соединительная ткань у детей в норме и при патологии. Кубанский научный медицинский вестник. 2009;6(111):74-75).
14. Darrieutort-Laffite C, Soslowsky LJ, Le Goff B. Molecular and Structural Effects of Percutaneous Interventions in Chronic Achilles Tendinopathy. Int J Mol Sci. 2020;21(19):7000. doi: 10.3390/ijms21197000.
15. Kozlova AS, Ryatibrat AO, Vuznik GV, Melnov SB, Shabanov PD. Possible molecular genetic predictors of the development of the pathology of the locomotor system during extreme physical exertion. Reviews of clinical. pharmacol. and lek. terapii. 2015. No. 3 p.53-62. In Russian. (Козлова А.С., Пятибрат А.О., Бузник Г.В., Мельнов С.В., Шабанов П.Д. Возможные молекулярно-генетические предикторы развития патологии локомоторной системы при экстремальных физических нагрузках. Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. 2015;3:53-62.) doi: 10.17816/RCF13353-62.
16. Vafeke EC, Plate JF, Friedman E, Mannava S, Scott AT, Danelson KA. The effect of strain and age on the mechanical properties of rat Achilles tendons. MusclesLigamentsTendons J. 2018;7(3):548-553. doi: 10.11138/mltj/2017.7.3.548.
17. 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;29(11):1603-1612. doi: 10.5551/jat.63151.
18. Afolabi BI, Idowu BM, Onigbinde SO. Achilles tendon degeneration on ultrasound in type 2 diabetic patients. J Ultrason. 2021;20(83):e291-e299. doi: 10.15557/JoU.2020.0051.
19. Wang B, Zhang Q, Lin L, Pan LL, He CY, Wan XX, et al. Association of Achilles tendon thickness and LDL-cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia. Lipids Health Dis. 2018;17(1):131. doi: 10.1186/s12944-018-0765-x.
20. Squier K, Scott A, Hunt MA, Brunbam LR, Wilson DR, Screen H, Waugh CM. The effects of cholesterol accumulation on Achilles tendon biomechanics: A cross-sectional study. PLoS One. 2021;16(9):e0257269. doi: 10.1371/journal.pone.0257269.
21. Matsumoto I, Kurozumi M, Namba T, Takagi Y. Achilles Tendon Thickening as a Risk Factor of Cardiovascular Events after Percutaneous Coronary Intervention. J Atheroscler Thromb. 2022 Jul 17. doi: 10.5551/jat.63607.
22. Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Epidemiology of hip fracture: worldwide geo-graphic variation. Indian J Orthop. 2011;45(1):15-22. doi: 10.4103/0019-5413.73656.
23. von Mühlen D, Allison M, Jassal SK, Barrett-Connor E. Peripheral arterial disease and osteoporosis in older adults: the Rancho Bernardo Study. Osteoporos Int. 2009;20(12):2071-2078. doi: 10.1007/s00198-009-0912-3.

# Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0005

© В.С. Гуревич<sup>1</sup>, Н.А. Козиолова<sup>6</sup>, М.В. Ежов<sup>2</sup>, И.В. Сергиенко<sup>2</sup>, А.С. Алиева<sup>3</sup>, Т.В. Вавилова<sup>3</sup>, А.В. Панов<sup>3</sup>, А.Г. Обрезан<sup>1</sup>, Г.П. Арутюнов<sup>4</sup>, В.Ю. Калашников<sup>5</sup>, В.О. Константинов<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный университет», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им.ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>5</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

<sup>6</sup> ФГБУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## Резюме

Холестерин липопротеидов невысокой плотности (ХС не-ЛВП) является вторичной целью коррекции дислипидемии, который специалисты по диагностике, профилактике и терапии дислипидемий обсуждают более 20 лет. Вместе с тем показатель на данный момент еще не обрел заслуженной широты использования в клинической практике. В данной статье представлены результаты Экспертного совета, в рамках которого ведущие специалисты по диагностике и коррекции дислипидемий обсудили роль ХС не-ЛВП в оценке и коррекции сердечно-сосудистого риска. В статье предложены целевые показатели для ХС не-ЛВП и основных его компонентов, а также разработаны алгоритмы ведения пациентов.

**Ключевые слова:** ХС не-ЛВП; сердечно-сосудистый риск; атеросклероз; дислипидемия.

## Unsolved problems of dyslipidemia and residual cardiovascular risk

V.S. Gurevich<sup>1</sup>, N.A. Koziolova<sup>6</sup>, M.V. Ezhov<sup>2</sup>, I.V. Sergienko<sup>2</sup>, A.S. Alieva<sup>3</sup>, T.V. Vavilova<sup>3</sup>, A.V. Panov<sup>3</sup>, A.G. Obrezan<sup>1</sup>, G.P. Arutyunov<sup>4</sup>, V.Y. Kalashnikov<sup>5</sup>, V.O. Konstantinov<sup>7</sup>

<sup>1</sup> St Petersburg University, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>6</sup> Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner

<sup>7</sup> Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

Non-high density lipoprotein cholesterol (Non-HDL-C) is a secondary goal for dyslipidemia treatment, that has been discussed by specialists in diagnostics, prevention, and treatment of dyslipidemia over 20 years. At the same time, this parameter has not yet acquired proper use in routine practice. In the current

article we present the results of expert council, during which leading specialists for diagnostics and treatment of dyslipidemia discussed the role of non-HDL-C in evaluation and correction of cardiovascular risk. Target values for non-HDL-C and its components were proposed in the article, patient management algorithms were developed as well.

**Keywords:** non-HDL-C, cardiovascular risk, atherosclerosis, dyslipidemia.

Холестерин липопротеидов невысокой плотности (ХС не-ЛВП) является вторичной целью коррекции дислипидемии, который специалисты по диагностике, профилактике и терапии дислипидемий обсуждают более 20 лет. Несмотря на включение в ряд профильных международных и российских клинических рекомендаций [1–3] и использование при анализе липидного профиля в ведущих лабораториях и клиниках, данный показатель пока не обрел необходимой трактовки в рутинной клинической практике. В целях формирования согласованной экспертной оценки необходимости определения в рутинной практике ХС не-ЛВП, а также подходов к коррекции этого показателя сформирована позиция экспертов, в создании которой приняли участие ведущие специалисты по изучению и терапии нарушений липидного обмена из крупнейших профильных организаций России: Гуревич В.С., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арутюнов Г.П., Обрезан А.Г., Панов А.В., Константинов В.О., Алиева А.С., Калашников В.Ю., Козиолова Н.А., Вавилова Т.В.

#### Рассмотрены основные вопросы

- Диагностическая значимость и особенности лабораторного определения ХС не-ЛВП.
- Современные данные клинических исследований по прогностической значимости показателя ХС не-ЛВП.
- Методы достижения целевых значений ХС не-ЛВП: место фенофибратов и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Эксперты обосновали необходимость оценки и коррекции ХС не-ЛВП, сформировали стратегию информирования врачей о прогностической роли показателя ХС не-ЛВП в отношении сердечно-сосудистых осложнений и о подходах к его внедрению этого маркера атерогенеза в повседневную клиническую практику. В данной статье представлено единое мнение экспертов по обсужденным вопросам.

#### Резолюция

#### Эпидемиологическая ситуация и состояние диагностики

Несмотря на появление новых эффективных методов лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, последние остаются одной из главных причин смерти как в развивающихся, так

и в развитых странах [1]. Схожая ситуация наблюдается и в нашей стране: согласно данным за 2017 год, сердечно-сосудистая смертность составила 587,6 случаев на 100 000 населения Российской Федерации [3].

Одной из основных задач профилактики развития острых сердечно-сосудистых осложнений является коррекция дислипидемии [1]. Так, среди молодых пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), включенных в регистр YOUNG-MI, в 55% случаев обнаружили дислипидемию, которая оказалась самым распространенным фактором риска [4]. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ нарушения липидного обмена выявили более чем у половины жителей России независимо от возраста [5].

Стоит отметить, что триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и ХС не-ЛВП, оценивают далеко не всегда. Так, по оценкам экспертов, уровень ТГ определяют только у 30% пациентов, которым необходим его мониторинг, а ХС не-ЛВП – лишь у 11% пациентов. В то же время при анализе крупных когортных исследований Copenhagen City Heart Study и Copenhagen General Population Study установили, что уровень ТГ линейно связан с повышением риска сердечно-сосудистых событий как у мужчин, так и у женщин [6], а целевым для максимального снижения риска следует считать уровень ТГ <1,7 ммоль/л. На фоне использования существующих стратегий гиполипидемической терапии частота достижения целевых уровней ХС ЛНП оказалась невысокой и составила 18% по данным исследования DA VINCI, в котором приняли участие пациенты из 18 стран Европы [7]. В другой публикации по результатам того же исследования отмечено, что согласно европейским критериям целевых уровней ХС ЛНП (2019), частота их достижения среди пациентов с высоким/очень высоким риском (n = 5888) составила 33%. При высокодозной монотерапии статинами у пациентов с очень высоким риском частота достижения целевых значений ХС ЛНП составила 17% при первичной профилактике и 22% – при вторичной [8]. Низкую частоту достижения конечных целей терапии и сохраняющийся сердечно-сосудистый риск при использовании лечения, включенного в актуальные клинические рекомендации, считают резидуальным (остаточным) риском [9]. Данные исследований, приведенные выше, указывают на необходимость внедрения в практику коррекции

резидуального риска как второй цели терапии для дальнейшего улучшения результатов лечения пациентов с дислипидемиями.

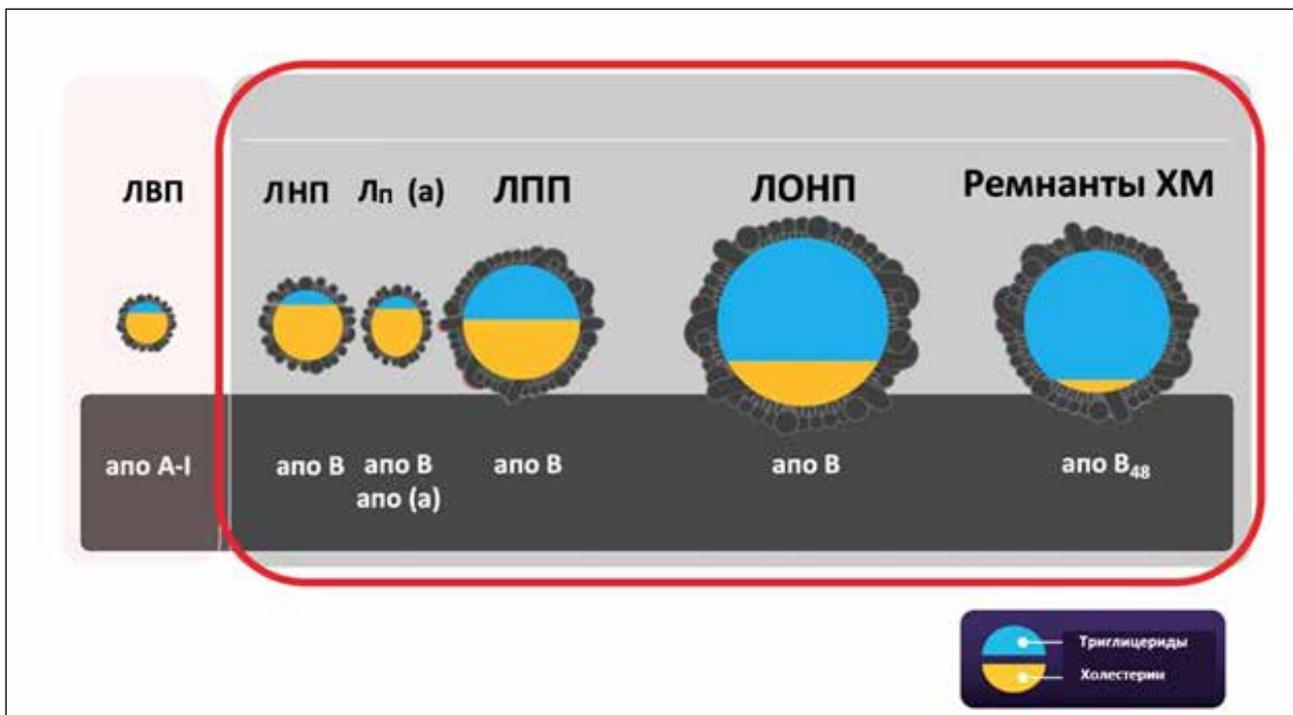
### Клиническая значимость ХС не-ЛВП

Одной из мишеней для коррекции сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике может стать ХС не-ЛВП, который включает все атерогенные классы липопротеидов. Компоненты ХС не-ЛВП отражены на рисунке 1.

В ряде исследований показали высокую значимость коррекции ХС не-ЛВП для снижения риска острых сердечно-сосудистых событий и заболеваний. По данным международного консорциума по изучению сердечно-сосудистого риска (Multinational Cardiovascular Risk Consortium), в результате анализа более полумиллиона пациен-

тов из 44 когортных исследований выяснилось, что снижение уровня ХС не-ЛВП на 50% приводило к уменьшению риска сердечно-сосудистых событий во всех возрастных группах (до 75 лет включительно). Так, у пациентов в возрасте до 45 лет с исходным уровнем ХС не-ЛВП 3,7–4,8 ммоль/л уменьшение показателя на 50% было связано с уменьшением риска нефатального или фатального сердечно-сосудистого события с 15,6% (95% ДИ: 14,9–16,6) до 3,6% (95% ДИ: 3,4–3,8) – для женщин и с 28,8 (95% ДИ: 28,1–29,5) до 6,4 (95% ДИ: 6,3–6,6) – для мужчин [10]. Ещё в 2001 году указывали на то, что ХС не-ЛВП является сопоставимым или более мощным предиктором смерти, чем ХС ЛНП. При анализе данных, полученных в исследовании LRC Program Prevalence Study, оценивали влияние показателя липидного спектра на риск смерти от сердечно-сосудистых причин (табл. 1) [11].

**Рисунок 1.** Классы липопротеидов, входящие в состав ХС не-ЛВП



Примечания: ХС – холестерин; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; Лп(а) – липопротеид(а); ЛПП – липопротеиды промежуточной плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ХМ – хиломикроны; апо А-I – аполипопротеин А-I; апо В – аполипопротеин В; апо(а) – аполипопротеин(а); апо В<sub>48</sub> – аполипопротеин В<sub>48</sub>.

**Таблица 1.** Отношение риска смерти от сердечно-сосудистых причин при увеличении показателей липидного спектра на 0,78 ммоль/л\* [11]

Показатель	Мужчины (n=2406)	Женщины (n=2056)
ХС не-ЛВП	1,19 (1,13–1,26)	1,15 (1,06–1,25)
ОХС	1,16 (1,08–1,23)	1,1 (0,99–1,22)
ХС ЛНП	1,11 (1,02–1,22)	1,08 (0,96–1,22)
ХС ЛВП	0,77 (0,69–0,86)	0,77 (0,69–0,88)

Примечания: \* – 0,26 ммоль/л для ХС ЛВП; ХС не-ЛВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; данные показаны в виде относительного риска (95% доверительного интервала).

Из таблицы видно, что повышение уровня ХС не-ЛВП было самым сильным независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности [11].

Позднее установили дополнительное прогностическое значение уровня ХС не-ЛВП и ТГ для оценки риска ИМ и других сердечно-сосудистых событий. Приведенные данные указывают на существенное клиническое значение уровня ХС не-ЛВП и его компонентов как для оценки прогноза, так и для определения целей терапии. Оценка ХС не-ЛВП не требует дополнительных затрат ресурсов и выполняется путем вычитания уровня ХС ЛВП из уровня общего холестерина (ОХС). При этом точность и воспроизводимость оценки ХС не-ЛВП выше, чем для ХС ЛНП, поскольку при расчете последнего показателя используют формулу Фридвальда, которая у пациентов с сахарным диабетом, метаболическим синдромом и/или высоким уровнем ТГ имеет определенные погрешности [12, 13].

Зарубежные профессиональные сообщества и экспертные группы в течение длительного времени рекомендуют оценку ХС не-ЛВП. Так, для пациентов с высоким уровнем ТГ (>2,3 ммоль/л) определение ХС не-ЛВП и его использование в качестве дополнительной цели терапии рекомендовали Adult Treatment Panel III and National Cholesterol Education Program в 2002 году [14]. International Atherosclerosis Society (2013) и National Institute for Health and Care Excellence (2014) оценили ХС не-ЛВП как более дешевый, практичный и репрезентативный метод оценки риска и эффективности терапии у пациентов с дислипидемией [15, 16]. American College of Cardiology (2016) и American Association of Clinical Endocrinologists (2017) в своих рекомендациях обратили внимание на то, что у пациентов с сахарным диабетом и ХС ЛНП в пределах референсных значений уровень ТГ часто повышен [17, 18]. Согласно клиническими рекомендациями Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), коррекция ХС не-ЛВП является одной из вторичных целей терапии дислипидемий, особенно для пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом или исходно высокими уровнями ТГ. Другим вариантом оценки вторичных целей терапии является определение уровня аполипопротеина В (апоВ), которое, однако, связано с дополнительными экономическими издержками [2, 3].

### Фенотип пациента

В реальной клинической практике необходимо определение фенотипа пациента, у которого следует оценивать ХС не-ЛВП. В исследовании EURICA среди пациентов, которым была показана первичная профилактика, у 20,8% отмечали повышение уровня ТГ  $\geq 2,3$  ммоль/л, у 22,1% находили снижение уровня ХС ЛВП, у 9,9% отмечено сочетание повышенных значений ТГ со снижением уровня ХС ЛВП. Однако существенное повышение уровня

ТГ >5 ммоль/л наблюдали у сравнительно небольшого количества пациентов – у 1,9%, а показатель >10 ммоль/л – у 0,3% больных [19]. В том же исследовании среди пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений повышение уровня ТГ отмечали у каждого пятого участника исследования, а частота достижения целевых уровней липидов в крови у пациентов из этих когорт была менее 25% [20].

Пациенты с нарушениями липидного обмена представляют собой неоднородную группу, в которой целесообразно выделение категорий сердечно-сосудистого риска. Предпринимаемые здравоохранением меры по профилактике сердечно-сосудистых событий оказались эффективными для пациентов с очень высоким/высоким риском. В то же время, согласно эпидемиологическому парадоксу Роуза, большинство сердечно-сосудистых событий происходят у пациентов с низким или умеренным риском, поскольку эти группы гораздо крупнее и более гетерогенные, при этом им уделяется значительно меньше внимания [21]. Таким образом, потребность в достижении необходимой коррекции уровня ХС не-ЛВП является неудовлетворенной в клинической практике.

По результатам дискуссии участники рабочей группы пришли к выводу, что оценка ХС не-ЛВП актуальна как для пациентов из группы высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска, так и для больных с низким и умеренным риском. Особую актуальность приобретает контроль ХС не-ЛВП у пациентов с:

- высоким уровнем ТГ (более 4,5 ммоль/л);
- сопутствующим сахарным диабетом;
- сопутствующим метаболическим синдромом;
- низким уровнем ХС ЛНП.

В качестве референсных значений ХС не-ЛВП у пациентов с высоким риском следует считать  $\leq 2,6$  ммоль/л, а апоВ – 80 мг/дл. При очень высоком риске целевое значение ХС не-ЛВП должно составлять  $\leq 2,2$  ммоль/л, апоВ – 65 мг/дл (табл.2).

Для пациентов из группы очень высокого риска при повторном развитии сердечно-сосудистого осложнения целевые показатели равняются  $\leq 1,8$  ммоль/л и <55 мг/дл для ХС не-ЛВП и апоВ соответственно. Для пациентов группы умеренного риска целевым уровнем ХС не-ЛВП следует считать  $\leq 3,4$  ммоль/л [3]. Эксперты рекомендуют включение расчета уровня ХС не-ЛВП в число обязательных показателей при оценке липидного профиля на уровне лабораторий с определением показателя при каждом анализе для обеспечения непрерывного мониторинга важного параметра липидного спектра.

### Методы коррекции ХС не-ЛВП

На сегодняшний день существует несколько подходов к коррекции уровня ХС не-ЛВП. В ряде рандомизированных контролируемых исследований была показана эффективность комбинированной

**Таблица 2.** Целевые значения ХС не-ЛВП и апоВ для пациентов с различным уровнем сердечно-сосудистого риска

Категория риска	ХС не-ЛВП	апоВ
Высокий риск	$\leq 2,6$ ммоль/л	$\leq 80$ мг/дл
Очень высокий риск	$\leq 2,2$ ммоль/л	$\leq 65$ мг/дл
Экстремальный риск	$\leq 1,8$ ммоль/л	$\leq 55$ мг/дл
ХС ЛВП	0,77 (0,69–0,86)	0,77 (0,69–0,88)

Примечания: ХС не-ЛВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности; апоВ – аполипопротеин В.

терапии статинами и фибратами для изменения уровня ХС не-ЛВП. У пациентов с гиперхолестеринемией и сахарным диабетом второго типа терапия статинами в средних дозах в комбинации с фенофибратом обеспечивала пятикратное увеличение числа больных, у которых удавалось достигнуть целевых значений апоВ, ХС не-ЛВП, ХС ЛВП и ХС ЛНП [22]. В другом исследовании у пациентов с умеренным повышением уровней ХС ЛНП и ТГ комбинированная терапия фенофибратом и розувастатином приводила к большему снижению ХС не-ЛВП, чем использование монотерапии симвастатином [23]. Среди пациентов с метаболическим синдромом, которые получали фенофибрат в комбинации со статинами, риск сердечно-сосудистых осложнений оказался на 36% ниже, чем на фоне приема статинов в режиме монотерапии (отношение шансов [ОШ] = 0,64, 95% ДИ: от 0,47 до 0,87,  $p = 0,005$ ) [24]. По данным метаанализа 6 крупных рандомизированных исследований эффективности фенофибрата, уменьшение уровня ТГ на 1 ммоль/л было связано со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений на 54% [6].

К другим методам коррекции ХС не-ЛВП может быть отнесена терапия препаратами омега-3-ПНЖК. У пациентов с гипертриглицеридемией добавление омега-3-ПНЖК к терапии статинами приводило к существенному усилению гиполипидемического действия препаратов в отношении ТГ и ХС ЛНП, а также к удвоению частоты достижения целевых уровней ХС не-ЛВП [25]. Таким образом, эксперты отмечают необходимость использования подходов к коррекции ХС не-ЛВП, которые были изложены в рекомендациях Евразийской ассоциации кардиологов и Национального общества по изучению атеросклероза [3].

Необходимо отметить значимость достижения целевого уровня ТГ  $< 1,7$  ммоль/л, поскольку уменьшение уровня ТГ является важной составляющей достижения целевого значения ХС не-ЛВП и снижения сердечно-сосудистого риска [6]. На данный момент существует ограниченное количество данных о влиянии старта медикаментозной терапии при уровне ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л на улучшение прогноза пациентов с повышенным холестерином не-ЛВП, по-видимому, данное направление является перспективным для дальнейшего изучения.

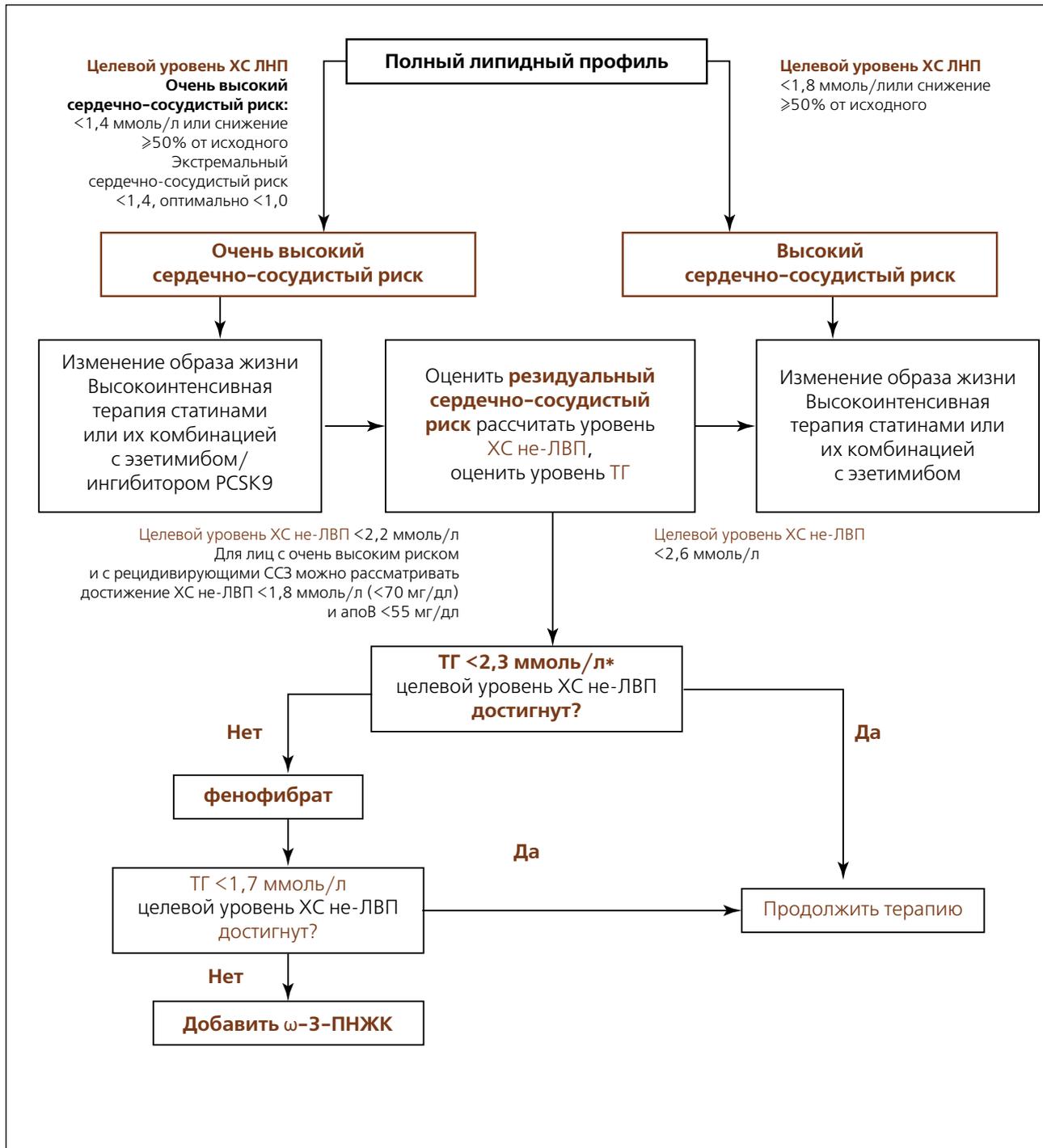
В дополнение создан общий алгоритм ведения пациентов с гиперхолестеринемией с учетом клинической значимости коррекции ХС не-ЛВП (рис. 2).

## Заключение

Экспертами сформирован ряд рекомендаций и ключевых позиций для внедрения в клиническую практику.

- Имеющиеся в настоящее время в распоряжении клинициста традиционные параметры липидного обмена, используемые для оценки сердечно-сосудистого риска, обладают ограниченной предсказательной силой и должны быть дополнены.
  - Международными профессиональными сообществами установлены фенотипы пациентов и границы целевых значений ХС не-ЛВП у пациентов из различных групп сердечно-сосудистого риска. Установлена высокая клиническая значимость ХС не-ЛВП как мишени для коррекции остаточного сердечно-сосудистого риска.
  - Особую актуальность ХС не-ЛВП как цель терапии приобретает у пациентов с исходно высокими уровнями ТГ, сахарным диабетом и/или метаболическим синдромом.
  - Целевыми значениями ХС не-ЛВП следует считать показатели  $\leq 3,4$  ммоль/л при умеренном сердечно-сосудистом риске,  $\leq 2,6$  ммоль/л у пациентов с высоким риском,  $\leq 2,2$  ммоль/л при очень высоком риске и  $\leq 1,8$  ммоль/л у больных с экстремально высоким риском.
  - Дополнительной целью терапии при коррекции ХС не-ЛВП является достижение уровня ТГ  $< 1,7$  ммоль/л.
  - Фенофибрат является одним из основных препаратов для коррекции резидуального сердечно-сосудистого риска.
  - Совместное использование фенофибрата и  $\omega$ -3-ПНЖК может иметь преимущества в отношении достижения целей терапии.
- Разработанные рекомендации экспертов направлены в профильные профессиональные сообщества для включения в современные клинические рекомендации по диагностике и лечению атеросклероза и дислипидемий.

**Рисунок 2.** Ведение пациентов с гиперхолестеринемией с учетом контроля ХС не-ЛВП



Примечания: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС не-ЛВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности; PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9); ω-3-ПНЖК – омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты; СД – сахарный диабет.

\*При уровне ТГ 1,7–2,3 ммоль/л и недостижении целевого уровне ХС не-ЛВП следует проводить немедикаментозную терапию. При отсутствии эффекта рассмотреть возможность назначения омега-3-ПНЖК.

**Конфликт интересов**

Конфликт интересов отсутствует.

**Conflict of interests**

The authors declare no conflicts of interest.

## Список литературы / References

1. Catapano AL, Reiner J, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217:1-44. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012.
2. 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: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42. In Russian. (Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Д., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галаявич А.С., Драткуня О.М., Дуляков Д.В., Ерёмин С.Я., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козилова Н.А., Космачёв Е.Д., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Олейников В.Э., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Филитов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шестакова М.В., Якушин С.С. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
4. Singh A, Collins BL, Gupta A, Fatima A, Qamar A, Biery D, et al. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: Partners YOUNG-MI Registry. *JACC*. 2018;71(3): 292-302. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.007.
5. Metelskaya VA, Sbalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15-23. In Russian. (Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гагазонова Т.М., Гришутейн Ю.И., Дуляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15-23. <https://doi.org/10.17116/profmed201619115-23>.
6. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626-635. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6.
7. Stock JK. DA VINCI study: change in approach to cholesterol management will be needed to reduce the implementation gap between guidelines and clinical practice in Europe. *Atherosclerosis*. 2020;314:74-76. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.023.
8. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P, Bray S, Kiru G, 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;28:1279-1289. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
9. Vanuzzo D. The epidemiological concept of residual risk. *Int Emerg Med*. 2011;6(1):45. doi: 10.1007/s11739-011-0669-5.
10. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet*. 2019;394(10215):2173-2183.
11. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, Bush TL. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med*. 2001;161(11):1413-1419. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32519-X.
12. Hirsch GA, Vaid N, Blumenthal RS. The Significance of Measuring Non-HDL-Cholesterol. *Prevent Cardiol*. 2002;5(3):156-159. doi: 10.1111/j.1520-037X.2002.00980.
13. Sugimoto K, Isobe K, Kawakami Y, Yamada N. The relationship between non-HDL cholesterol and other lipid parameters in Japanese subjects. *J Atherosclerosis Thrombosis*. 2005;12(2):107-110. doi: 10.5551/jat.12.107.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497.
15. Expert Dyslipidemia Panel, Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2013;7(6):561-565. doi: 10.1016/j.jacl.2013.10.001.
16. National Clinical Guideline Centre (UK). *Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Jul. PMID: 25340243.
17. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice*. 2017;23:1-87. doi: 10.4158/EPI171764.APPGL.

18. Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *JACC*. 2016;68(1):92-125. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.519.
19. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, Dallongeville J, De Backer G, Guallar E, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):160. doi: 10.1186/s12872-017-0591-520.
20. Banegas JR, Lypez-Garcua E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borgbi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2143-2152. doi: 10.1093/eurheartj/ehr080.
21. Rose GA, Khaw KT, Marmot M. *Rose's strategy of preventive medicine: the complete original text*. Oxford University Press, USA, 2008. doi: 10.1093/acprof:oso/9780192630971.001.0001.
22. Jones PH, Cusi K, Davidson MH, Kelly MT, Setze CM, Thakker K, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid co-administered with low-or moderate-dose statin in patients with mixed dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus: results of a pooled subgroup analysis from three randomized, controlled, double-blind trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(2):73-84. doi: 10.2165/10061630-000000000-00000.
23. Roth EM, McKenney JM, Kelly MT, Setze CM, Carlson DM, Gold A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibric acid combination therapy versus simvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(3):175-186. doi: 10.2165/11533430-000000000-00000.
24. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2019;366:l5125. doi: 10.1136/bmj.l5125.
25. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN, COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2007;29(7):1354-1367. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.07.018.

## 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».