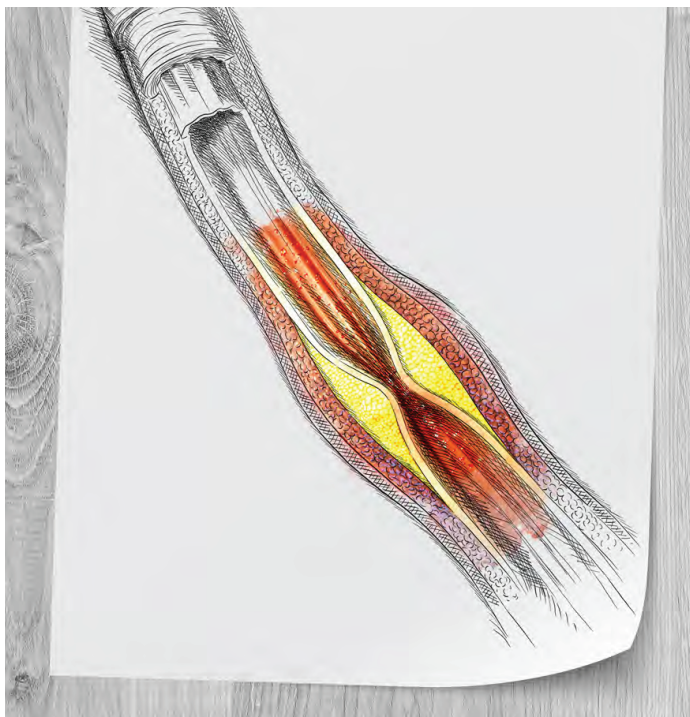


**ДИСЛИПИДЕМИИ, АТЕРОСКЛЕРОЗ
И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**
генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия,
коморбидность

И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, В. В. Кухарчук

Издание четвертое, переработанное и дополненное



Москва
2020

ISBN 978–5–90363–366–1

УДК 616.126

ББК 54.102

С 32



В четвертую редакцию монографии, посвященной атеросклерозу, вошла предыдущая книга авторов «Атеросклероз и дислипидемии», впервые выпущенная в 2017 г., а также новые главы, посвященные ишемической болезни сердца и методам ее лечения. Обновленная монография подробно описывает этиологию, генетические аспекты, патогенез атеросклероза, процессы формирования и дестабилизации атеросклеротической бляшки, инвазивные и неинвазивные методы диагностики атеросклероза и ишемической болезни сердца, актуальные данные по немедикаментозным и медикаментозным методам лечения дислипидемий и ИБС. Большое внимание уделено фенотипам атеросклероза, коморбидной патологии, в частности сахарному диабету, с учетом новых рекомендаций ESC и введению экстремальной категории риска сердечно-сосудистых осложнений. В книгу вошла глава, в которой подробно описываются инвазивные методы диагностики и способы эндоваскулярного лечения ИБС.

Выпуск четвертого издания обусловлен значимыми изменениями как в области лечения заболеваний, вызванных атеросклерозом, так и в области терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Произошедшие изменения можно назвать революционными, поскольку у врача появилось больше средств в борьбе с самым опасным заболеванием нашего века – атеросклерозом.

Данная монография предназначена для кардиологов, терапевтов, специалистов в области изучения атеросклероза. Книга может быть использована как справочник по диагностике, лечению, основным клиническим исследованиям, связанным с атеросклерозом.



Игорь Владимирович Сергиенко

**Д. м. н., профессор, руководитель
лаборатории фенотипов атеросклероза
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, директор
Национального общества по изучению
атеросклероза**



Алексей Аркадьевич Аншелес

**Д. м. н., с. н. с. отдела радионуклидной
диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
МЗ РФ**



Валерий Владимирович Кухарчук

**Д. м. н., профессор, член-корреспондент
РАН, руководитель отдела проблем
атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
МЗ РФ, почетный президент Национального
общества по изучению атеросклероза,
главный редактор журнала «Атеросклероз
и дислипидемии»**

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Предисловие к четвертому изданию	8
Эпидемиология заболеваний сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза в мире и РФ (Кухарчук В. В., Сергиенко И. В., Аншелес А. А.)	10
АТЕРОСКЛЕРОЗ И ДИСЛИПИДЕМИИ.....	12
Атеросклероз как основной фактор ИБС и цереброваскулярной патологии (Кухарчук В. В., Сергиенко И. В.)	12
Эволюция представлений о природе атеросклероза (Кухарчук В. В., Сергиенко И. В.)	13
Генетика дислипидемий (Garcia-Giustiniani D. A., Зубарева М. Ю., Сергиенко И. В.)	16
Гены, связанные с изменениями уровня ХС ЛНП.....	17
Гены, связанные с изменениями в метаболизме триглицеридов	18
Гены, связанные с уровнем ХС ЛВП.....	19
Гены, связанные с липодистрофиями и миопатиями	19
Патогенетические механизмы атеросклероза (Аншелес А. А.)	20
Роль липидов и липопротеидов.....	23
Экзогенный и эндогенный метаболизм липидов и липопротеидов	26
Повреждение эндотелия.....	28
Окисление ЛНП	30
Активация эндотелия и адгезия лейкоцитов	31
Активность лейкоцитов в интиме.....	32
Формирование атеросклеротической бляшки	35
Классификация дислипидемий (Кухарчук В. В., Сергиенко И. В.)	42
Факторы риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений (Кухарчук В. В., Сергиенко И. В.)	45
Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска	45
Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений	56
Категории риска сердечно-сосудистых осложнений	59
Экстремальный риск сердечно-сосудистых осложнений	60
Клиническая оценка состояния при атеросклерозе (Кухарчук В. В., Сергиенко И. В.).....	62
Лабораторная диагностика (Сергиенко И. В., Кухарчук В. В.)	65
Липидный профиль.....	65
Воспалительные биомаркеры.....	67

Другие биомаркеры	70
Неинвазивная инструментальная диагностика (Аншелес А. А.).....	72
Ультразвуковые методы	73
Мультиспиральная компьютерная томография	74
Магнитно-резонансная томография.....	75
Радионуклидная диагностика	77
Инвазивная инструментальная диагностика (Арутюнян Г. К., Меркулов Е. В.).....	83
Коронароангиография.....	83
Измерение фракционного резерва кровотока.....	89
Внутрисосудистое ультразвуковое исследование	93
Оптическая когерентная томография.....	100
Другие инвазивные методы	104
Профилактика и лечение атеросклероза и дислипидемий (Сергиенко И. В., Кухарчук В. В.)	108
Немедикаментозная терапия	108
Медикаментозная гиполлипидемическая терапия	112
Возможности комбинированной гиполлипидемической терапии.....	130
Особенности терапии в отдельных группах населения	132
Особенности течения и терапии семейной гиперхолестеринемии (Сергиенко И. В., Кухарчук В. В.)	137
Этиология и распространенность СГХС.....	137
Алгоритм выявления пациентов с СГХС	138
Лечение семейной гиперхолестеринемии.....	142
Экстракорпоральные методы в терапии дислипидемий (Сергиенко И. В., Кухарчук В. В.)	145
ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА	146
Этиология и факторы риска ИБС (Сергиенко И. В., Кухарчук В. В.).....	146
Патогенез хронической ИБС (Сергиенко И. В., Кухарчук В. В.).....	147
Естественное течение и прогноз.....	148
Классификации ИБС	149
Формы хронической ИБС (Сергиенко И. В., Алексеева И. А., Кухарчук В. В.).....	150
Диагностика хронической ИБС (Аншелес А. А., Сергиенко И. В.)	157
Общие неинвазивные методы диагностики	158
Уточняющие методы визуализации	161
Итоговая стратификация риска осложнений	166

Общие принципы лечения хронической ИБС (Сергиенко И. В.)	167
Немедикаментозная терапия	168
Медикаментозная терапия ИБС (Сергиенко И. В., Алексеева И. А., Кухарчук В. В.)	169
Препараты, улучшающие прогноз при хронической ИБС	170
Препараты, улучшающие симптомы ИБС	174
Терапия при сочетании СД 2 и ИБС в контексте сердечно-сосудистой безопасности (Анциферов М. Б., Халимов Ю. Ш., Аншелес А. А., Галстян Г. Р.)	179
Особенности терапии пациентов с ОКС на фоне СД 2	196
Современные стратегии терапии СД 2 у пациентов с ССЗ	199
Инвазивное лечение ишемической болезни сердца (Арутюнян Г. К., Меркулов Е. В.)	203
Показания для реваскуляризации миокарда при стабильной ИБС	203
Сравнение эффективности чрескожных коронарных вмешательств и операции КШ	206
Выбор стента для выполнения чрескожного коронарного вмешательства	209
Технические аспекты стентирования коронарных артерий	215
Имплантация интракоронарного стента	225
Осложнения чрескожных коронарных вмешательств	229
Заключение (Сергиенко И. В.)	242
Основные положения	244
Приложение 1. Основные гуморальные факторы атерогенеза (Аншелес А. А.)	245
Приложение 2. Клинические исследования гиполлипидемической терапии (Сергиенко И. В., Зубарева М. Ю.)	250
Список литературы	261

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- СЕТР** – белок – переносчик эфиров холестерина (cholesterol ester transfer protein)
- eNOS** – эндотелиальная NO-синтаза (endothelial nitric oxide synthase)
- FDA** – Американский комитет по контролю за пищевыми продуктами и средствами медицинского назначения (Food and Drug Administration)
- FGF** – фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor)
- HbA1c** – гликированный гемоглобин
- HIF-1** – фактор, индуцированный гипоксией (hypoxia-inducible factor)
- ICAM** – межклеточная молекула адгезии (intercellular adhesion molecule)
- MCP** – моноцитарный хемоаттрактантный протеин (monocyte chemoattractant protein)
- NO** – оксид азота (nitric oxide)
- PCSK9** – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)
- PDGF** – фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor)
- SCORE** – системная оценка коронарного риска (Systematic Coronary Risk Evaluation)
- SDF** – фактор высвобождения стромальных клеток (stromal cell-derived factor)
- TGF** – трансформирующий фактор роста (transforming growth factor)
- VCAM** – сосудистая молекула адгезии (vascular cell adhesion molecule)
- VEGF** – сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor)
- АГ** – артериальная гипертензия
- АД** – артериальное давление
- АКШ** – аортокоронарное шунтирование
- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
- АМФ** – аденозинмонофосфат
- АСБ** – атеросклеротическая бляшка
- АССЗ** – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (ASCVD)
- АСТ** – аспартатаминотрансфераза
- АТК** – артерия тупого края
- АТФ** – аденозинтрифосфат
- АФК** – активные формы кислорода
- БАБ** – бета-адреноблокаторы
- ББИМ** – безболевая ишемия миокарда
- БКК** – блокаторы кальциевых каналов
- БРА** – блокаторы рецепторов ангиотензина II
- БСК** – биоразстворимые сосудистые каркасы
- ВКМ** – внеклеточный матрикс
- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения
- ВСС** – вазоспастическая стенокардия
- ВСУЗИ** – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
- ГЛП** – гиперлипидемия
- ГМГ-КоА-редуктаза** – 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А редуктаза
- ГМК** – гладкомышечная клетка
- арГПП-1** – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1
- ГХС** – гиперхолестеринемия
- ДА** – диагональная артерия
- ДАТТ** – двойная антитромбоцитарная терапия
- ДИ** – доверительный интервал (95%)
- ДЛП** – дислипидемия
- ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота
- иДПП-4** – ингибитор дипептидил-пептидазы 4 типа
- ДС** – дуплексное сканирование
- ЖК** – жирные кислоты
- ЗБА** – задняя боковая артерия
- ЗНА** – задняя нисходящая артерия
- иАПФ** – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС** – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ** – интерлейкины
- ИМ** – инфаркт миокарда
- ИМТ** – индекс массы тела
-

ИФ	– интерферон		
КА	– коронарные артерии		
КАГ	– коронароангиография		
КСФ	– колониестимулирующий фактор		
КФК	– креатинфосфокиназа		
ЛВП	– липопротеиды высокой плотности		
ЛЖ	– левый желудочек		
ЛКА	– левая коронарная артерия		
ЛНП	– липопротеиды низкой плотности		
ЛОНП	– липопротеиды очень низкой плотности		
ЛНП-R	– рецептор к ЛНП		
Лп(а)	– липопротеид (а)		
ЛПЛ	– липопротеидлипаза		
ЛПП	– липопротеиды промежуточной плотности		
Лп-ФЛА2	– липопротеид-ассоциированная фосфолипаза А2		
ЛФК	– лизофосфатидная кислота		
ЛХАТ	– лецитинхолестеринацилтрансфераза		
ММП	– матриксные металлопротеиназы		
МПО	– миелопероксидаза		
МРТ	– магнитно-резонансная томография		
МС	– метаболический синдром		
МСС	– микрососудистая стенокардия		
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография		
НГЛТ-2	– натрий-глюкозный котранспортер 2 типа		
иНГЛТ-2	– ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа		
НК	– недостаточность кровообращения		
НС	– нестабильная стенокардия		
ОА	– огибающая артерия		
окЛНП	– окисленные ЛНП		
ОКС	– острый коронарный синдром		
ОКТ	– оптическая когерентная томография		
ОР	– отношение рисков (hazard ratio)		
ОШ	– отношение шансов (odds ratio)		
ОХС	– общий холестерин		
ОЭКТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография		
ПЛ	– печеночная липаза		
ПНА	– передняя нисходящая артерия		
ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты		
ПСМ	– препараты сульфонилмочевины		
ПЭТ	– позитронная эмиссионная томография		
РФП	– радиофармпрепарат		
СГХС	– семейная гиперхолестеринемия		
СД 2	– сахарный диабет 2 типа		
СЖК	– секвестранты желчных кислот		
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации		
СРБ	– С-реактивный белок		
СС	– сердечно-сосудистый		
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания		
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения		
ССР	– сердечно-сосудистый риск		
ССС	– сердечно-сосудистая смертность		
ТГ	– триглицериды		
ФАТК	– фиброатерома с тонкой капсулой		
ФДГ	– фтордезоксиглюкоза		
ФЛ	– фосфолипиды		
ФНО	– фактор некроза опухоли		
ФР	– факторы риска		
ФРК	– фракционный резерв кровотока		
ХБП	– хроническая болезнь почек		
ХИБС	– хроническая ишемическая болезнь сердца		
ХМ	– хиломикроны		
ХПН	– хроническая почечная недостаточность		
ХС	– холестерин		
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность		
ХС ЛВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности		
ХС Л(О)НП	– холестерин липопротеидов (очень) низкой плотности		
ХС не-ЛВП	– холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности		
ХТО	– хроническая тотальная окклюзия		
ЦУ	– целевой уровень		
ЧСС	– частота сердечных сокращений		
ЭК	– эндотелиальные клетки		
ЭПК	– эндотелиальные прогениторные клетки		
ЭХС	– эфиры холестерина		

ПРЕДИСЛОВИЕ К ЧЕТВЕРТОМУ ИЗДАНИЮ

Дорогие коллеги и друзья!

Мы рады представить четвертое издание монографии «Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца».

Необходимость выхода в свет данного издания была обусловлена рядом факторов.

Во-первых, это появление в арсенале кардиолога препаратов, с помощью которых можно достигать целевых уровней проатерогенных липидов в реальной клинической практике. Это ингибиторы *PCSK9* – эволокумаб и алирокумаб, продемонстрировавшие наряду с мощным гиполипидемическим действием высокую безопасность.

Во-вторых, появление двух классов противодиабетических препаратов – ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов ГПП-1, которые позволили значительно снизить сердечно-сосудистую смертность. При этом эмпаглифлозин помимо снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой смерти, декомпенсации недостаточности кровообращения продемонстрировал и снижение общей смертности. Успех группы ингибиторов НГЛТ-2 распространился и на больных с недостаточностью кровообращения, но без СД. Фактически помимо безопасных сахароснижающих препаратов, нормализующих АД и снижающих массу тела, мы получили осмотические диуретики без нефротоксических эффектов.

В-третьих, в 2019 году Европейским обществом кардиологов (ESC) были опубликованы три ключевых документа: рекомендации по дислипидемиям, по сахарному диабету и по хроническим коронарным синдромам. В рекомендациях по дислипидемиям появились новые целевые уровни холестерина ЛНП (менее 1,4 ммоль/л – для группы очень высокого, 1,8 – высокого, 2,6 – умеренного, 3,0 – низкого сердечно-сосудистого риска). Появилась отдельная группа пациентов с двумя повторными сердечно-сосудистыми событиями за 2 года, с целевым уровнем ХС ЛНП менее 1,0 ммоль/л (!). Одновременно с этим Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА) приняло решение о выделении группы экстремального риска – это пациенты с СД 2 типа в сочетании с тяжелым течением сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом (АССЗ), или пациенты с повторным СС-событием, несмотря на достигнутый целевой уровень ХС ЛНП или максимальную гиполипидемическую терапию. Нами решался вопрос – какие целевые уровни ХС ЛНП выбрать – более удобные для запоминания (< 1,5; 2,5; 3,0 ммоль/л) или же максимально унифицированные с рекомендациями ESC. Был выбран второй вариант.

Рекомендации ESC по СД 2 – важнейший документ, созданный для кардиологов. Он ознаменовал конец эпохи инициальной терапии метформинотерапией, выведя на первое место в терапии СД 2 классы глифлозинов и глутидов. Эффекты этих препаратов оказались настолько оглушительными, что и АНА/АСС, и ESC/EAS, и, конечно, НОА внесли значительные изменения в части рекомендаций касательно сахарного диабета и атеросклероза.

В новых рекомендациях ESC фактически состоялась замена термина «хроническая ишемическая болезнь сердца» новым термином – «хронические коронарные синдромы» по аналогии с острым коронарным синдромом. Появление такого термина выглядит целесообразным с точки зрения унификации терминологии, хотя включенные в него 6 сценариев несколько трудны для запоминания. К появлению данного термина привело наше знание о том, что такое грозное осложнение, как ОКС, далеко не всегда развивается на фоне предшествующей ишемии миокарда. Даже небольшая нестабильная АСБ может надорваться, спровоцировав тромбоз. Но какой диагноз мы поставим пациенту с АСБ, сужающей ствол ЛКА на 40% без признаков ишемии миокарда? У него нет ИБС как таковой, поскольку ИБС – это несоответствие между потребностью органа в кислороде и доставкой кислорода. И в то же время риск сердечно-сосудистых осложнений у такого пациента крайне высок. Термин «хронический коронарный синдром» как раз и описывает подобные ситуации.

К сожалению, продолжает оставаться высокой активностью «антистатиновых» кампаний. Так называемые специалисты, распространяя псевдонаучную дезинформацию, способствуют повышению частоты нефатальных и фатальных осложнений у дезориентированных пациентов. Мы надеемся, что данная монография будет полезна не только врачам, но и таким пациентам, пытающимся самостоятельно разобраться в вопросе о необходимости гиполипидемической терапии.

Монография будет полезна для понимания основных механизмов развития атеросклероза, его диагностики и лечения, а также как справочник для кардиологов, эндокринологов и терапевтов.

Искренне ваши, авторы

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА В МИРЕ И РФ

КУХАРЧУК В. В., СЕРГИЕНКО И. В., АНШЕЛЕС А. А.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смерти во всех развитых странах. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) намного опережает смертность от инфекционных и онкологических болезней. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. от ССЗ во всем мире умерло 17,5 млн человек, что составило 31% смертности в мире [1]. Из этого числа 7,4 млн (42%) умерли от ИБС, 6,7 млн (38%) – от инсульта. По подсчетам ВОЗ, к 2030 г. от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно будут умирать около 23,6 млн человек. Распространенность ИБС по состоянию на 2013 г. у лиц 45–64 лет составляла: 5–7% – у женщин, 4–7% – у мужчин, у лиц 65–84 лет: 10–12% – у женщин, 12–14% – у мужчин [2]. Распространенность ИБС у мужчин и женщин после 45 лет значительно не различается, поэтому в этой возрастной группе риск развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин и женщин одинаков [3–7]. Ежегодная общая смертность населения составляет, по разным данным, 1,2–2,4%, при этом сердечно-сосудистая смертность (ССС) – 0,6–1,4%, частота нефатального ИМ – от 0,6 (по данным исследования RITA-2) до 2,7% (по данным COURAGE) [2, 8–14]. При этом у больных очень высокого риска ежегодная смертность увеличивается до 3,8%, в то время как у больных с гемодинамически незначимым атеросклерозом коронарных артерий смертность находится на уровне 0,63% (данные регистра REACH) [15].

Из 16 млн случаев смерти от неинфекционных заболеваний в мире в 2012 г. у лиц в возрасте до 70 лет 82% случаев пришлось на долю стран с низким и средним уровнем дохода, в число которых входит и РФ. ССЗ – ведущая причина смертей в РФ, составляющая 57% общей смертности [16]. К тому же ССЗ – наиболее частая причина госпитализаций и потерь трудоспособности населения РФ. Экономический ущерб от ССЗ в РФ составляет порядка 3% внутреннего валового продукта страны [17]. Кривая смертности от ССЗ в РФ имеет волнообразную форму – с 1991 по 1994 г. она возрастала с 621 до 836 случаев на 100 тыс. населения, затем отмечался спад до 747 случаев в 1998 г., после чего смертность снова возрастала до 927 случаев в 2003 г. С этого момента и по настоящее время отмечается относительно устойчивая тенденция к снижению смертности от ССЗ, которая в 2013 г. составила 698,1 случая, в 2014 г. – 653,7 случая на 100 тыс. населения [16]. Однако эти показатели по-прежнему являются одними из самых высоких в мире, превышая

аналогичные значения в развитых странах в 4–6 раз [18]. Тревожным фактором является сохранение чрезвычайно высокой доли лиц трудоспособного возраста в статистике смертности от ССЗ в РФ. При этом основной вклад в смертность лиц трудоспособного возраста (78% в 2013 г.) вносят мужчины. Ожидаемая продолжительность жизни мужчин, несмотря на ее постепенный рост, остается крайне низкой (65 лет в 2013 г.). Такую статистику можно трактовать как «сверхсмертность» лиц трудоспособного возраста, причем преимущественно мужского пола (табл. 1) [19].

Таблица 1. Динамика продолжительности жизни, общей смертности, смертности от ССЗ

		2005 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении (лет)	В целом	65,4	68,9	69,8	70,2	70,8
	Мужчины	58,9	63,1	64,0	64,6	65,1
	Женщины	72,5	74,9	75,6	75,9	76,3
Общая смертность (коэффициент на 100 тыс. населения)	В целом	1610	1420	1350	1330	1310
	Мужчины	1872,3	1591,1	1508,8	1474,8	1440
	Женщины	1374,8	1273	1207,9	1207,6	1190
Из них в трудоспособном возрасте	В целом	827,8	634,0	600,9	575,7	560
	Мужчины	1303,3	985,1	928,0	887,4	862,6
	Женщины	338,0	264,1	253,6	242,8	236,7
Из них от ССЗ	В целом	263,9	201,2	188,7	178,0	170
	Мужчины	427,3	326,9	305,5	288,4	275,3
	Женщины	95,6	68,8	64,8	60,1	57,5
В том числе ИБС	В целом	127,8	97,9	92,2	87,9	
	Мужчины	219,4	168,6	158,1	150,8	
	Женщины	33,6	23,4	22,2	20,9	
Цереброваскулярные заболевания	В целом	51,4	39,2	36,2	33,8	
	Мужчины	77,5	59,5	55,0	51,5	
	Женщины	24,4	17,9	16,2	14,9	

АТЕРОСКЛЕРОЗ И ДИСЛИПИДЕМИИ

АТЕРОСКЛЕРОЗ КАК ОСНОВНОЙ ФАКТОР ИБС И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

КУХАРЧУК В. В., СЕРГИЕНКО И. В.

Основной причиной развития ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы является атеросклероз. К другим менее распространенным причинам возникновения ишемической болезни сердца относят патологию микроциркуляторного русла миокарда и коронарный вазоспазм [20].

Согласно определению ВОЗ атеросклероз – это вариабельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии). В течение длительного времени атеросклероз может протекать бессимптомно, лишь со временем приводя к появлению стенокардии, хронической цереброваскулярной недостаточности, перемежающейся хромоте или же к непосредственной манифестации инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, внезапной смертью. В результате образования и роста АСБ происходит постепенное стенозирование коронарных, мозговых и других артерий. Однако часто первым проявлением ИБС становится инфаркт миокарда или внезапная смерть вследствие разрыва атеросклеротической бляшки, не обтурирующей просвет артерии. В таких случаях причиной тромбоза артерии является разрыв истонченной покрывки АСБ с обнажением ее тромбогенного липидного ядра.

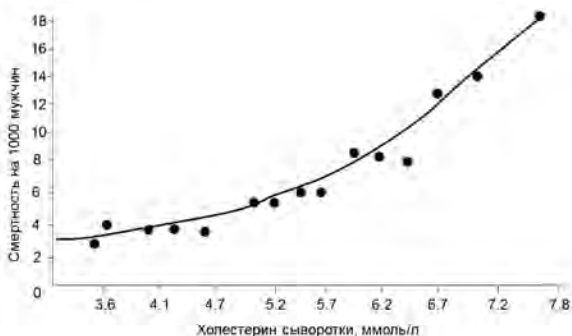


Рис. 1. Данные исследования MRFIT. С увеличением концентрации холестерина увеличивается риск смерти от ССО [21]

Помимо гиперхолестеринемии, приводящей к развитию атеросклероза (рис. 1), к факторам риска развития ИБС относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиподинамия, ожирение, курение,отягощенный семейный анамнез [22–24]. Профилактические и терапевтические мероприятия, направленные на коррекцию факторов риска, позволяют снизить вероятность развития атеросклероза и его осложнений [25, 26].

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПРИРОДЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

КУХАРЧУК В. В., СЕРГИЕНКО И. В.

Поиск этиологических и патогенетических факторов развития атеросклероза насчитывает более 250 лет. В 1755 г. А. Haller для обозначения очагов отложения жировых масс в стенке артерий предложил термин «атерома». G. Morgagni (1761), а затем J. Cruveilhier (1829) описали патологические изменения артерий в виде уплотнения их стенок. В 1833 г. J. Lobstein ввел понятие «артериосклероз», включавшее различные по своей этиологии и патогенезу процессы, общими для которых были склеротические изменения, утолщение и дезорганизация сосудистой стенки. Термин «атеросклероз» (греч. *athere* – кашлица; *sklerosis* – уплотнение) был предложен F. Marchand в 1904 г., и он получил признание, поскольку удачно подчеркивал свойственное заболеванию сочетание изменений в стенках артерий: отложение кашицевидных жировых масс и развитие соединительной ткани в стенке артерий.

На протяжении более 150 лет предлагались различные теории развития атеросклероза. По теории дискразии К. Rokitansky (1850) атеросклерозу предшествует образование тромбов на поверхности интимы артерии с последующим ее повреждением. В это же время R. Virchow (1856) предложил «воспалительную» теорию атеросклероза, в соответствии с которой первопричиной патологии считалось механическое повреждение интимы с развитием ее проницаемости для клеточных элементов крови и воспалением в стенке сосуда (триада Virchow). Теория R. Thoma (1886, 1923) рассматривала атеросклероз как компенсаторно-репаративное явление в ответ на утрату артериями мышечного тонуса и эластических свойств.

В 1913 г. патоморфологами Н. Н. Аничковым и С. С. Халатовым была выдвинута «холестериновая» теория атеросклероза. Согласно ей пусковым моментом в развитии атеросклероза является инфильтрация стенки сосуда холестерином. В экспериментальных исследованиях ими было показано, что добавление холестерина в рацион кроликов приводило к развитию у них атеросклероза. И хотя от момента

окончания работ Н. Н. Аничкова до появления статинов прошло почти 60 лет, именно эти исследования позволили воздействовать на ключевое звено патогенеза атеросклероза – холестерин, а не только проводить симптоматическое лечение.

Однако роль холестерина в развитии атеросклероза у человека долгое время ставилась под сомнение, пока в середине XX в. не началась, по сути, эпидемия инсультов и инфарктов миокарда. Причины такого явления начали интенсивно изучаться в эпидемиологических исследованиях. Первым из них стало начатое в 1948 г. Фрамингемское исследование, в которое были включены все жители небольшого американского города Фрамингем. Исследование дало возможность выявить не только основные факторы риска тех или иных заболеваний, но также проследить, как изменяется ситуация с течением времени, с появлением новых методов профилактики и лечения. В результате этого исследования к 1961 г. стало ясно, что такие факторы, как гиперхолестеринемия (рис. 2), повышенное АД и курение, существенно повышают риск развития ССЗ. К 1977 г. появились данные, свидетельствующие о том, что важную роль в атерогенезе могут играть не только уровень холестерина, но и уровни триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛНП и ЛВП). К 1994 г. в качестве проатерогенных факторов добавились липопротеид (а) и апопротеид Е.

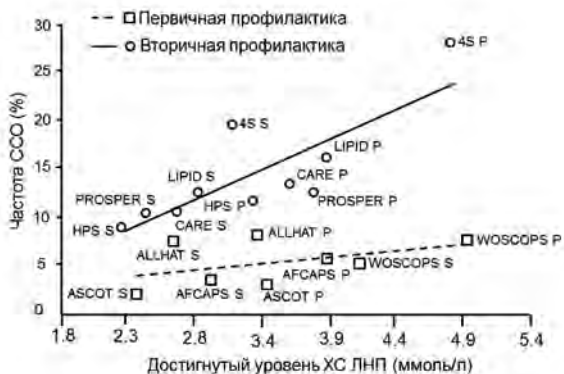


Рис. 2. Взаимосвязь уровня ХС ЛНП с частоты ССО.

P – плацебо, S – статины (адаптировано из: Ballantyne et al., 1998)

Параллельно с этими событиями W. Meyer (1949), а затем Н. Bredt (1969) вновь привлекли внимание к теории атеросклероза Virchow. Их исследования показали, что инфильтрации липидами сосудистой стенки предшествуют изменения, ведущие к повышению ее проницаемости. Липиды при этом рассматривались не как причина, а лишь как индикаторы атеросклеротического процесса в стенке артерий.

В дальнейшем R. Ross и J. Glomset предложили гипотезу развития атеросклероза как ответ на повреждение эндотелиальной выстилки артерий [27]. Согласно их теории повреждение эндотелия сопровождается повышенной адгезией тромбоцитов, высвобождением тромбоцитарного фактора роста, пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, образованием кластеров моноцитов. К основным факторам, вызывающим повреждение эндотелия, были отнесены окись углерода, поступающая в кровь при курении, повышение АД, чрезмерные физические или эмоциональные нагрузки. Дислипидемия была так же отнесена к повреждающим факторам, как и бактерии и вирусы (хламидии пневмонии, цитомегаловирус), модифицированные (окисленные, десалирированные) липопротеиды и ряд других факторов.

По мере накопления новых данных о природе атеросклероза, теории, уделяющие внимание лишь какому-либо одному фактору, уступали место концепциям, рассматривающим многофакторное воздействие на сосудистую стенку. А. Л. Мясников считал, что в основе развития атеросклероза лежит несколько факторов. Не отрицая роли пищевого холестерина, он особо подчеркивал важность нервно-гуморальных расстройств, ведущих к нарушениям липидного и белкового метаболизма в организме человека [28]. В то время иммунологические исследования только начинали внедряться в клиническую практику, поэтому значение в развитии патологического процесса маркеров воспаления, провоспалительных цитокинов и ростовых факторов стало понятным гораздо позднее. Много лет спустя после открытия Н. Н. Аничкова и С. С. Халатова представления о природе атеросклероза и факторах атерогенеза были значительно расширены благодаря многочисленным исследованиям. Важнейшим из них стало открытие в 1960-х гг. рецепторов к ЛНП (M. S. Brown, J. L. Goldstein) и механизмов связывания ХС ЛНП с этими рецепторами. Была объяснена молекулярно-генетическая природа семейной гиперхолестеринемии (СГХС) – заболевания, сопровождавшегося преждевременным развитием атеросклероза и смертью в молодом возрасте [29]. Другим важнейшим событием начала 1970-х гг. стало открытие японским биологом А. Endo компактина – вещества, конкурентно подавляющего действие фермента ГМГ-КоА-редуктазы – основного регулятора биосинтеза ХС. Это открытие привело к созданию нового класса препаратов – статинов, эффективно снижающих концентрацию ХС ЛНП в крови. Проведенные впоследствии многочисленные клинические исследования с применением статинов убедительно показали, что снижение уровня ХС ЛНП приводит к уменьшению новых случаев инфаркта миокарда, инсульта, а также к снижению потребности в проведении оперативных вмешательств на коронарных артериях [30]. Самым важным результатом клинических исследований статинов было снижение не только сердечно-сосудистой, но и общей смертности. Дальнейшие исследования показали, что терапия статинами в высоких дозах ведет к стабилизации и даже регрессии АСБ [25, 31].

Таким образом, в настоящее время атеросклероз рассматривается как многофакторное заболевание, в основе которого лежит сочетание нарушений липидного обмена, воздействие поражающих эндотелий факторов и включение иммунологических механизмов с клеточным и гуморальным ответом.

ГЕНЕТИКА ДИСЛИПИДЕМИЙ

GARCIA-GIUSTINIANI D.A., ЗУБАРЕВА М.Ю., СЕРГИЕНКО И.В.

Основной функцией липопротеидов является обеспечение транспорта липидов в плазме крови. Отклонения от нормы в уровнях липопротеидов могут быть связаны с генетическими причинами в 40–60% случаев [32]. Этот факт объясняет, почему определенное нарушение липидного обмена нередко встречается у нескольких членов одной семьи. В то же время риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза приблизительно на 50% обусловлен дислипидемией [33, 34]. В популяционных исследованиях генетических взаимосвязей было идентифицировано более 100 генов, которые могут оказывать непосредственное влияние на уровни липидов [34]. Эти гены влияют на уровни ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, а также ТГ в плазме крови, и способствуют появлению различных фенотипов. Однако среди этих генов, выявленных в ассоциативных исследованиях, существует ранее известная и хорошо охарактеризованная группа генов, ответственных за развитие моногенных дислипидемий. В таких случаях единичная генная мутация проявляется определенным фенотипом.

Следует отметить, что эти мутации определяют заболевания, которые являются редкими и характеризуются, как правило, значительными отклонениями уровней липидов от нормы. Учитывая, что атеросклероз начинается в детстве и прогрессирует в течение всей жизни, необходимо раннее выявление факторов риска этого заболевания [35]. Поэтому диагностика фенотипов моногенных заболеваний липидного обмена с ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического процесса заслуживает особого внимания.

Например, генетические исследования с использованием секвенирования нового поколения NGS (определение нуклеотидной последовательности), проведенные у пациентов с ранним (до 50 лет – у мужчин и до 60 лет – у женщин) ОИМ, выявили редкие генетические варианты в гене рецептора ЛНП, которые способствовали увеличению риска этого заболевания в 4 раза. При этом мутации в гене аполипопротеина А5 (APOA5), связанные с повышенным уровнем ТГ, приводили

к трехкратному повышению риска ОИМ. Кроме того, примерно в 2% случаев у пациентов был установлен диагноз семейной гиперхолестеринемии (СГХС) с выявлением патогенной мутации в гене рецептора ЛНП [33]. В целом, по данным исследований, ОИМ у пациентов в возрасте моложе 60 лет может быть ассоциирован с семейной гиперхолестеринемией приблизительно в 5% случаев, у лиц моложе 45 лет этот показатель может увеличиваться до 20% [36].

Следует отметить, что даже моногенные мутации демонстрируют значительную вариабельность фенотипической экспрессии и связанного с ней риска у носителей как из одной семьи, так и у принадлежащих к разным популяциям [37–40]. Это обстоятельство может оказаться препятствием для раннего (до развития ССО) выявления заболевания у пациентов.

Значительные изменения клинических проявлений обусловлены действием многих факторов (генетических и связанных с окружающей средой), которые могут выступать в качестве модификаторов экспрессии мутации. Это относится к носителям мутаций в генах *apoB*, *PCSK9*, *LRP1*, *Lp(a)* и рецепторе ХС ЛНП при СГХС [37–40]. Взаимодействия эффектов вовлеченных генов могут способствовать изменению уровней липопротеидов, а также связанного с ними риска. Аналогичным образом определенные генетические варианты могут влиять не только на фенотипическую экспрессию, но и на медикаментозное лечение, определяя, является ли вмешательство эффективным для снижения связанного с ним риска [37, 39].

ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИЗМЕНЕНИЯМИ УРОВНЯ ХС ЛНП

СГХС. Семейная гиперхолестеринемия является одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний, выявляемых примерно у 1 из 500 человек в общей популяции. Однако в некоторых европейских субпопуляциях частота встречаемости СГХС достигает 0,4% [38, 40, 41]. В прошлом диагностика СГХС проводилась с использованием только клинических и лабораторных критериев. С целью повышения чувствительности диагностики результаты генетического анализа были включены в основные диагностические критерии данного заболевания [41].

В соответствии с критериями Нидерландской липидной клиники и критериями Саймона Брума идентификация патогенных мутаций с дополнительными клиническими критериями (или без них) была использована для рассмотрения диагноза семейной гиперхолестеринемии как окончательного. Кроме того, идентификация патогенных мутаций у пробанда является первым шагом для начала генетического скрининга в его семье. Этот подход имеет первостепенное значение в детском и подростковом возрасте, когда клинические критерии заболевания могут быть недостаточно четко определены. Данные рекомендации

по диагностике и лечению СГХС были поддержаны многими медицинскими обществами [42, 43].

Гены с доказанной ассоциацией с семейной гиперхолестеринемией: *LDLR*, *ApoB*, *PCSK9* и *LDLRAP1*. Повышение уровня ХС ЛНП является основным изменением в метаболизме липопротеида, связанным с фенотипом СГХС. Однако некоторые вариации в генах *ApoB* и *PCSK9* могут способствовать снижению уровня этого липопротеида. Следует отметить, что фенотип, определяемый генами *LDLR*, *ApoB* и *PCSK9*, демонстрирует аутосомно-доминантный тип передачи, в то время как фенотип, определяемый мутациями в гене *LDLRAP1*, имеет аутосомно-рецессивную передачу.

Ситостеролемиа. Ситостеролемиа – один из основных дифференциальных диагнозов у пациентов с подозрением на СГХС. Это заболевание вызвано повышенным всасыванием холестерина и накоплением стеролов, особенно растительного происхождения. Клинические особенности включают наличие ксантом и преждевременного коронарного атеросклероза, а также гемолитической анемии и/или заболевания печени. При этом заболевание связано с мутациями в генах *ABCG5* и *ABCG8*.

Семейная гипобеталипопротеинемия, напротив, характеризуется снижением уровня ЛНП с возможным снижением риска ССЗ у носителей [44]. Фенотип при этом ассоциирован с вариантами генов *ANGPTL3*, *MTTP* и *MYLIP*.

ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИЗМЕНЕНИЯМИ В МЕТАБОЛИЗМЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ

Известно, что гипертриглицеридемия, обусловленная генотипом, является фактором риска развития ССЗ. По результатам исследования большой когорты пациентов с ранним ОИМ (до 50 лет) риск развития этого заболевания у носителей вариантов гена *APOA5* (по сравнению с носителями) был выше в 3,3 раза [45]. Подобное соотношение рисков было ранее установлено в другой большой когорте (Копенгагенская когорта) при изучении вариантов гена *LPL*. В этом наблюдательном исследовании было выявлено, что генотипически опосредованное увеличение на 1 ммоль/л остатков (ремнантов) холестерина, богатых ТГ, способствует увеличению риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2,8 раза [46]. Основными генами, ассоциированными с повышенным уровнем триглицеридов (как основным фенотипом), являются *APOA5*, *APOC2*, *APOE*, *GPD1*, *GPIHBP1*, *HNF1A*, *LMF1*, *LPL* и *SLC25A40*. Примечательно, что группа редких вариантов в гене *APOC3* была связана со снижением уровня триглицеридов, способствуя снижению риска развития ИБС до 40% [47].

ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ С УРОВНЕМ ХС ЛВП

Крупномасштабные эпидемиологические исследования 1990-х годов установили обратную связь между уровнем ХС ЛВП и риском развития ИБС [48]. В настоящее время известно, что эта ассоциация, по-видимому, более связана с качеством частиц ЛВП, чем с абсолютным количеством этих липопротеидов [49–51]. Типичным примером структурно-функциональной ассоциации является мутация, влияющая на аполипопротеин А1 (*apoA1* – основной компонент ЛВП), которая оказывает эффект, противоположный ожидаемому. Эта мутация (Arg173Cys) определяет производство димеров apoA1 и приводит к чрезвычайно низкому уровню ЛВП. Однако, эти частицы очень эффективны в обратном транспорте холестерина, что способствует у носителей очень низкому уровню заболеваемости ИБС при низком уровне ХС ЛВП.

Тем не менее пониженный уровень ХС ЛВП моногенной этиологии определяет группу заболеваний с высокой распространенностью раннего развития атеросклероза. Генами, ассоциированными с низким уровнем ХС ЛВП моногенной этиологии, являются *apoA1*, *ABCA1*, *LCAT*, *SAR1B* и *ABCG1*. Ген *apoA1* отвечает за фенотип семейной гипоальфаполипротеинемии с аутосомно-доминантной этиологией. Ген *ABCA1* связан с болезнью Танжера, которая является аутосомно-рецессивной, как гены *LCAT*, которые связаны с болезнью «рыбьего глаза», и ген *SAR1B*, который связан с болезнью удержания хиломикрон.

Отметим также, что существует группа генов, связанных с повышенным уровнем ХС ЛВП. При этом высокий уровень ХС ЛВП не связан со снижением риска развития атеросклеротических заболеваний. Одна из причин отсутствия защитного действия уровня ХС ЛВП в том, что эти генетические варианты изменяют распределение подклассов частиц ЛВП, увеличивая количество менее эффективных в обратном транспорте ХС частиц [52]. В настоящее время известно, что гены *CETP*, *LIPC*, *PLTP* и *SCARB1* связаны с повышением уровня ХС ЛВП.

ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЛИПОДИСТРОФИЯМИ И МИОПАТИЯМИ

Липодистрофии составляют гетерогенную группу редких заболеваний, общим признаком которых является избирательная потеря жировой ткани. Также они предрасполагают к развитию метаболических осложнений, подобных тем, которые наблюдаются у людей с ожирением. Среди них – изменения в липидном обмене (повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС ЛВП), инсулинорезистентность и сахарный диабет, связанные с повышенным риском преждевременного развития атеросклероза [53, 54]. Основными генами, связанными с этими заболеваниями, являются: *LPL*, *AGPAT2*, *BSCL2*, *CAV1*, *CIDEC*, *LMNA*, *PLIN1*, *PPARG*, *PTRF* и *ZMPSTE24*.

Статининдуцированная миопатия. Миалгия при лечении статинами является частым побочным эффектом, связанным с применением данной группы препаратов. По различным оценкам, она встречается у 1–10% пациентов [55, 56]. Риск развития более серьезных осложнений, таких как рабдомиолиз, связан с комбинированной терапией статинами в высоких дозах и с такими факторами, как возраст и пол, а также с сопутствующим применением других лекарственных средств, влияющих на биодоступность этих соединений. Генетические детерминанты риска состоят из генов, кодирующих ферменты, связанные с метаболизмом этих препаратов, а также с носителями и генами, связанными с митохондриальной дисфункцией. Все эти факторы усиливают выраженность побочных эффектов статинов, связанных с повреждением мышц [57]. Генами с наиболее выраженной ассоциацией с этим осложнением являются: *AMPD1*, *COQ2*, *CPT2*, *CYP2D6*, *PPARA*, *PYGM*, *SLC22A8* и *SLCO1B1*.

Таким образом, первичные дислипидемии, или те, которые не имеют выявленных причин, могут быть классифицированы генотипически или фенотипически с помощью биохимического анализа. В генотипической классификации дислипидемии делятся на моногенные (вызванные мутациями в одном гене) и полигенные (вызванные ассоциациями множественных мутаций, которые не будут иметь большого влияния по отдельности) [58]. Знание молекулярных основ дислипидемий позволяет правильно их диагностировать и обоснованно назначать лекарственную терапию. Кроме того, генетическая диагностика в случае с пробандом может инициировать процесс скрининга заболевания у родственников, что приводит к раннему выявлению и началу терапии с последующем снижением сердечно-сосудистого риска.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

АНШЕЛЕС А.А.

Основным элементом атеросклеротического поражения является АСБ. По мере увеличения ее объема она вызывает сужение просвета артерии и способствует нарушению кровотока. Накопление липидов в сердцевине бляшки сопровождается увеличением ее размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях может разорваться. Разрыв бляшки сопровождается

активацией коагуляционного каскада крови, агрегацией тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда, и появлением характерных клинических проявлений ишемии органа, кровоснабжаемого пораженной артерией.

АСБ могут быть стабильными и нестабильными. Такая дифференциация для клинициста даже более важна, чем степень стенозирования артерии. Стабильность бляшки зависит от ее строения, размеров и конфигурации. Стабильные бляшки характеризуются толстой, плотной фиброзной покрывкой, богатой коллагеном [59]. Такие АСБ характеризуются медленным ростом в течение многих лет, они могут не оказывать значимого влияния на кровоснабжение органов. Нестабильные бляшки характеризуются тонкой (< 65 мкм) фиброзной капсулой, признаками активного воспаления (инфильтрация фиброзной покрывки клетками воспаления, в основном макрофагами, активированными Т-клетками и тучными клетками), крупным липидным ядром (> 40% от объема АСБ), участками микрокальциноза и кровоизлияниями в ядро (рис. 3) [60].



Рис. 3. Фиброатерома с тонкой покрывкой (E. Falk)

Ранним триггером атерогенеза является повреждение эндотелия различными факторами, воздействующими со стороны просвета артерии. Эти же факторы обуславливают высвобождение синглетного кислорода, что сопровождается окислением ЛНП. Окисленные ЛНП проникают в субинтимальное пространство и захватываются макрофагами [61]. Активные формы кислорода (АФК) воздействуют на эндотелиальные клетки (ЭК) и вызывают их активацию. Активированные ЭК продуцируют молекулы клеточной адгезии и хемокины. Это способствует адгезии лейкоцитов, в особенности моноцитов, которые проникают в интиму, фагоцитируют окисленные ЛНП и потенцируют воспаление в сосудистой стенке. Макрофаги,

по мере накопления в них липидов, превращаются в пенистые клетки. Эти клетки на первом этапе формирования атеросклероза, накапливаясь в интиме, образуют липидные пятна и полосы (стадия липоидоза) и становятся основой липидного ядра будущей бляшки [62].

По мере прогрессирования атеросклероза в участках отложения липидов разрастается соединительная ткань, чему способствует увеличение количества липидов, высвобождающихся в результате гибели (апоптоза), главным образом, пенистых клеток, перегруженных липидами. Кроме того, могут быть активированы процессы, ведущие к неоваскуляризации ядра АСБ. При этом вновь образованные сосуды обладают повышенной проницаемостью и ломкостью, что ведет к кровоизлиянию в ядро бляшки и развитию локального воспаления. При этом вновь образованные сосуды являются неполноценными, что проявляется их повышенной проницаемостью. Одновременно с этим происходит рост соединительной ткани в районе атеросклеротического поражения. Количество клеточных элементов в ней уменьшается, а коллагеновые волокна утолщаются, формируя соединительнотканый каркас (покрышку) атеросклеротической бляшки, который отделяет липидное ядро от просвета сосуда. Так формируется типичная фиброзная бляшка, выступающая в просвет сосуда и по мере увеличения в объеме нарушающая кровоток в нем [63].

Клиническое и прогностическое значение сформировавшейся АСБ во многом зависит именно от структуры ее фиброзной покрышки и размеров липидного ядра. При длительном формировании бляшки ее фиброзная покрышка обычно хорошо выражена, меньше подвержена повреждению и разрывам. При этом отмечается постепенное сужение просвета артерии, которая подвергается компенсаторному ремоделированию. При таком течении процесса кровотока в участке атеросклероза может не изменяться в течение длительного времени, и признаки ишемии у пациента будут отсутствовать. Однако по мере роста бляшки компенсаторные резервы артерии к ремоделированию ослабевают, и бляшка выступает в просвет сосуда, постепенно блокируя кровоток. В случае поражения коронарных артерий происходит постепенное прогрессирование стенокардии [64].

В некоторых случаях, обычно на относительно ранних стадиях формирования бляшки, ее липидное ядро хорошо выражено (до 30% и более от общего объема бляшки), а соединительнотканная капсула сравнительно тонкая и может легко повреждаться под действием различных факторов. Такие АСБ могут стать источником формирования эмболов (микротромбы, частицы самой АСБ), а атероматозное изъязвление служит основой для образования тромба. Эмболия частицами нестабильной АСБ может возникать как осложнение хирургических операций на аорте, при проведении ангиографии, тромболитической терапии [65].

Завершающей стадией атеросклероза является атерокальциноз – отложение солей кальция в атероматозные массы, межклеточное вещество и фиброзную ткань,

что существенно увеличивает плотность АСБ. Следует отметить, что при равномерном отложении кальциноз не увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, тогда как гетерогенная кальцификация АСБ увеличивает риск подобных осложнений [66].

РОЛЬ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИДОВ

К липидам крови относят холестерин, триглицериды (ТГ), фосфолипиды (ФЛ) и свободные жирные кислоты (ЖК). Все они имеют важное биологическое значение. Холестерин – обязательный компонент всех клеточных мембран, он также участвует в синтезе стероидных, половых гормонов, в образовании желчных кислот. Эфиры холестерина, которые образуются при этерификации свободного холестерина с присоединением радикала жирной кислоты под действием фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), представляют наиболее активную метаболическую часть холестерина. Они секретируются гепатоцитами в кровотоке в составе ЛОНП [67].

Примерно треть суточной потребности в холестерине (700–800 мг) обеспечивается за счет поступающей в организм пищи. Холестерин всасывается в тонком кишечнике, участвуя в образовании хиломикронов (ХМ). Оставшиеся две трети необходимого холестерина (1500–1600 мг) синтезируются в гепатоцитах из ацетил-КоА путем нескольких последовательных реакций. На первом этапе ацетил-КоА превращается в ГМГ-КоА, который под воздействием ГМГ-КоА-редуктазы превращается в мевалонат [68]. Далее мевалонат, минуя ряд промежуточных метаболитов (мевалонат-5-пирофосфат, изопентенил-5-пирофосфат, геранил-пирофосфат, фарнезил-пирофосфат, сквален, ланостерол), преобразуется в холестерин. Продуктами катаболизма холестерина являются нейтральные стериды и желчь. Желчные кислоты не только играют важную роль в процессе пищеварения, они всасываются в тонком кишечнике обратно в кровь и поступают в печень, представляя собой дополнительный материал для ресинтеза холестерина [62].

Триглицериды (ТГ) представляют собой сложные эфиры глицерина и жирных кислот. В норме они депонируются в жировой клетчатке (висцеральной и подкожной). При эмоциональном стрессе, значительной физической нагрузке они подвергаются липолизу, в результате чего образуются свободные жирные кислоты, которые поглощаются клетками мышечной ткани в качестве субстрата для окисления в митохондриях и выработки энергии (синтез АТФ). Вскоре после приема пищи концентрация ТГ в крови становится максимальной, а через 10–12 ч возвращается к исходному уровню. Однако при патологических состояниях, например при дефекте гена постгепариновой липопротеидлипазы или при сахарном диабете, гипертриглицеридемия сохраняется длительное время и может способствовать развитию атеросклероза [62]. Эпидемиологическое исследование, проведенное

NHANES среди взрослого населения США, показало, что у 55% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 62% с сахарным диабетом и 87% с метаболическим синдромом отмечалось повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС ЛВП.

Фосфолипиды являются составной частью клеточных мембран и различных липопротеидов. К фосфолипидам также относятся такие полярные липиды, как фосфатидилхолин и сфингомиелин. В последнее время интенсивно изучается фермент липопротеид-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2) [69]. Она секретируется лейкоцитами и проявляет свое действие в составе циркулирующих в крови липопротеидов. Лп-ФЛА2 гидролизует фосфолипиды поверхностного монослоя окисленных ЛНП, образуя при этом эндогенные медиаторы воспаления – лизофосфатидилхолин и окисленные неэтерифицированные жирные кислоты, которые задействованы в патогенезе атеросклероза [70].

Липиды являются гидрофобными веществами и не могут переноситься кровью в растворенном виде. В крови и межклеточной среде их переносят специфические транспортные макромолекулы – липопротеиды, в форме липидно-белковых комплексов сферической формы, сформированных по единому принципу, но имеющих разную структуру. В центре липопротеидов располагаются гидрофобные молекулы эфиров ХС и ТГ, снаружи, в виде монослоя, – свободный (неэтерифицированный) холестерин, фосфолипиды и апобелки (рис. 4).

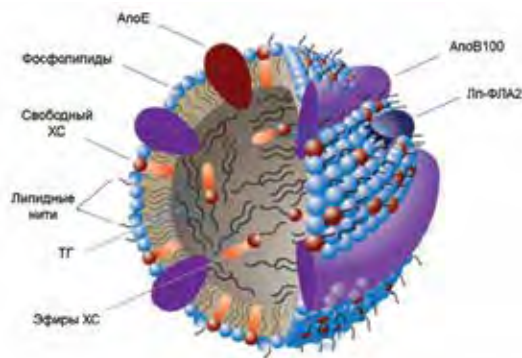


Рис. 4. Строение ЛНП. ХС – холестерин, ТГ – триглицериды, Лп-ФЛА2 – липопротеид-ассоциированная фосфолипаза А2

Липопротеидные частицы различаются по размерам, плотности, количеству входящих в их состав ХС и ТГ. Компонентами липопротеидной частицы являются специфические апобелки (апопротеиды), которые выполняют двоякую роль: с одной стороны, обеспечивают взаимодействие липопротеидов с соответствующими

рецепторами в печени и других тканях, с другой – регулируют скорость реакций липолиза липопротеидных частиц, богатых ТГ.

Основными липопротеидами плазмы, в порядке возрастания их гидратированной плотности и уменьшения размеров, являются: хиломикроны (ХМ), липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП), липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеиды высокой плотности (ЛВП). Среди последних выделяют две подфракции: ЛВП2 и ЛВП3 [62].

Особое место принадлежит липопротеиду (а) (Лп(а)). Лп(а) представляет собой конъюгат ЛНП со специфическим апопротеидом (а), который по своей структуре имеет сходство с плазминогеном и, следовательно, может влиять на процесс фибринолиза, подавляя его [71]. Уровень Лп(а) рекомендуется определять у лиц с семейным анамнезом,отягощенным по заболеваниям, связанным с атеротромбозом. До настоящего времени, за исключением никотиновой кислоты и антител к пропротеиновой конвертазе субтилизин-кексинового типа 9 (*PCSK9*), нет препаратов, которые эффективно снижали бы уровень Лп(а). Оптимальный уровень Лп(а), по данным Европейского консенсуса (2010), не должен превышать 50 мг/дл [72].

Различные липопротеиды содержат присущие только им специфические белки – апопротеиды. Основные апопротеиды ХМ – апоВ48, апоЕ и апоСII. Первые два являются лигандами, обеспечивающими связывание ремнантов ХМ со скавенджер-рецепторами гепатоцитов. АпоСII является кофактором, активирующим липопротеидлипазу плазмы – фермента, гидролизующего липопротеидные частицы с высоким содержанием ТГ.

В ЛОНП и ЛПП основными апопротеидами являются апоВ100 и апоЕ, которые выполняют функцию лигандов при связывании этих частиц с рецепторами печени. В ЛОНП, поскольку они, как и хиломикроны, подвергаются гидролизу под действием липопротеидлипазы, присутствует кофактор апоСII. В ЛНП основным и единственным апобелком является апоВ100, благодаря которому липопротеиды низкой плотности захватываются и выводятся из кровотока ЛНП-рецепторами гепатоцитов [62].

Липопротеиды высокой плотности содержат апобелки апоAI и AII. Оба апопротеида являются лигандами для связывания ЛВП как с клетками периферических тканей посредством специфических рецепторов кассетных транспортеров ABCA1, так и со скавенджер-рецепторами В1 в печени. Основная функция этого класса липопротеидов – обратный транспорт ХС из периферических тканей, в том числе из сосудистой стенки, к гепатоцитам. В клинической практике и в эпидемиологических исследованиях для оценки степени риска определяют уровни в крови общего ХС, ХС ЛНП и ЛВП, а также ТГ. В сомнительных случаях, например при нормальных значениях перечисленных показателей у больного с ИБС, определяют уровни Лп(а) и апопротеидов, которые могут более точно охарактеризовать атерогенную

дислипидемию. В клинической практике для дополнительной оценки атерогенности липопротеидного профиля плазмы определяют отношение ХС, не связанного с ЛВП, к ХС ЛВП (индекс атерогенности А. Н. Климова) [73]:

$$K_{\text{ХС}} = \frac{\text{ХС} - \text{ХС ЛПВП}}{\text{ХС ЛПВП}}$$

Соотношение ≤ 3 считается оптимальным, при значениях > 5 риск развития атеросклероза существенно возрастает.

Таблица 2. Характеристики липопротеидов

	ХМ	ЛОНП	ЛПП	ЛНП	Лп(а)	ЛВП2	ЛВП3
Атерогенность	Умеренная			Высокая		Антиатерогенные	
Плотность (г/мл)	<0,95	0,95–1,006	1,006–1,019	1,019–1,063	1,05–1,12	1,063–1,125	1,125–1,210
Диаметр (нм)	100–1000	30–80	25–50	18–28	21–26	10–20	5–10
Аполипопротеиды	АпоВ48	АпоВ100		АпоЕ, В100	АпоВ100, апо(а)	АпоАI, АII, АIV, СI, СII, СIII, D, E	
	АпоСI, СII, СIII, E						
% белка	<2	10	18	25	–	33	57
% ХС	8	22	29	50	–	30	
% ФЛ	7	18	22	21	–	60	
% ТГ	84	50	31	4	–	10	

ЭКЗОГЕННЫЙ И ЭНДОГЕННЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИДОВ

Для более наглядного представления механизмов развития дислипидемий рассмотрим два основных пути метаболизма липидов и липопротеидов: экзогенный (рис. 5) и эндогенный (рис. 6).

В тонком кишечнике жиры пищи подвергаются гидролизу и всасываются эпителиальными клетками в виде свободных жирных кислот, ХС и моноацилглицеридов. Там же, в эпителиальных клетках, происходит ресинтез ТГ, из кишечника ХМ через лимфатическую систему попадают в грудной лимфатический проток. Одновременно энтероциты формируют ЛВП, которые содержат апопротеиды апоАI и АII. Хиломикроны в качестве апопротеидов содержат только апоВ48. В лимфатической системе происходит обмен апопротеидов – в частности, ХМ, помимо апоВ48, приобретают также апопротеиды апоСII и апоЕ, донорами которых служат ЛВП. Процесс гидролиза ХМ происходит на поверхности капилляров артериального русла под действием липопротеидлипазы с участием апоСII в качестве

кофактора. В результате образуются более мелкие частицы (ремнанты ХМ) и свободные жирные кислоты, которые связываются с альбумином. Жирные кислоты откладываются в висцеральной и подкожной жировой клетчатке. Ремнанты поступают в печень, связываясь с рецепторами гепатоцитами к апоВ48 и апоЕ, и подвергаются дальнейшему гидролизу до жирных кислот и ХС, из которых гепатоциты синтезируют эндогенные ЛОНП [62].



Рис. 5. Экзогенный обмен холестерина. ЛПЛ – липопроteidлипаза, SR-B1 – scavенджер-рецептор класса В типа 1

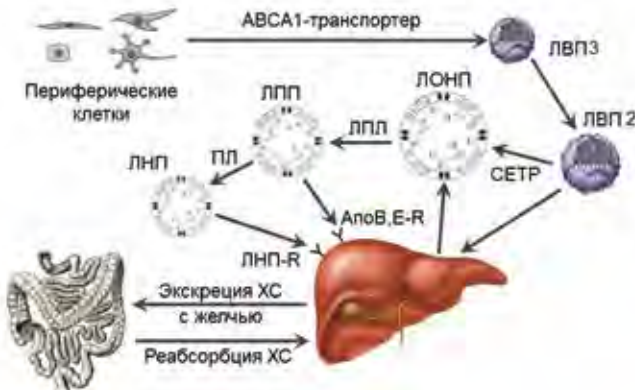


Рис. 6. Эндогенный обмен холестерина. ПЛ – печеночная липаза, ЛПЛ – липопроteidлипаза, ЛНП-R – рецептор к ЛНП, ЛНП – липопроteidы низкой плотности, ЛВП – липопроteidы высокой плотности, ЛОНП – липопроteidы очень низкой плотности, СЕТР – cholesteryl ester transfer protein (белок – переносчик эфиров холестерина)

Уровень ХМ в крови достигает своего максимума сразу после приема пищи и зависит от ее состава. Пища с высоким содержанием насыщенных жирных кислот, рафинированных углеводов ведет к значительному повышению уровня ХМ, однако в физиологических условиях он через 9–12 ч возвращается к исходному. Пища с низким содержанием жиров, богатая клетчаткой и сложными углеводами, не вызывает существенного повышения уровня ХМ. У больных с дислипидемией (ДЛП) выведение ХМ из крови замедляется и их уровень в течение длительного времени остается повышенным. Это характерно для пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом.

Уровень ХС крови зависит от трех факторов: абсорбция ХС пищи, синтез эндогенного ХС и экскреция/реабсорбция билиарного ХС. В любом случае при повышении синтеза и/или снижении катаболизма ХС его уровень в крови возрастает [62].

Всасывание ХС в эпителии тонкого кишечника обеспечивается особым транспортным белком, подобным белку Ниманна – Пика (NPC1L1, Niemann-Pick C1-like 1). Понимание особенностей экзогенного метаболизма ХС привело исследователей к разработке такого препарата, как эзетимиб – ингибитора всасывания ХС в кишечнике.

В клетках печени происходит синтез ЛОНП, богатых ТГ, в состав которых входят апопротеиды apoB100 и apoE, обеспечивающие функции лигандов. Попав в кровотока, ЛОНП, как и ХМ, подвергаются гидролитическому расщеплению под действием постгепариновой липопротеидлипазы. В результате ЛОНП теряют часть ТГ и превращаются в более мелкие и плотные липидные частицы – липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП), часть из которых в свою очередь подвергается гидролизу, а другая часть захватывается гепатоцитами посредством apoB100- и apoE-рецепторов. Гидролизованые ЛПП теряют часть ТГ, которые транспортируются к ЛВП в обмен на эфиры ХС. Этот процесс осуществляется при помощи специфического белка – переносчика эфиров ХС (СЕТР, cholesteryl ester transfer protein). Гидролизованые ЛПП, теряя ТГ и жирные кислоты, превращаются в ЛНП, содержащие до 40% эфиров ХС, а из аполипопротеиды в них представлены apoB100. Из кровотока ЛНП выводятся всеми клетками, содержащими на плазматической мембране рецепторы к apoB100 (ЛНП-рецепторы), но преимущественно гепатоцитами [62].

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ

Первичным процессом для локального развития атеросклеротического поражения в стенке сосуда является эндотелиальная дисфункция. Эндотелий регулирует сосудистый тонус через высвобождение вазодилаторных и констрикторных факторов, модулирует сократительную активность гладкомышечных клеток

сосуда [74, 75]. В норме преобладает высвобождение вазодилаторных факторов, к которым относятся:

- монооксид азота (NO) – молекула, регулирующая сосудистый гомеостаз и поддерживающая базальный тонус сосудов, нормализуя их реактивность, способность к дилатации, уровень АД. Обладает антиагрегационными, антиадгезивными, антитромбогенными, противовоспалительными и ингибирующими неангиогенез свойствами;
- эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF) – субстанция, биохимически идентичная брадикинину. Она способна вызывать гиперполяризацию ГМК, при этом происходит снижение их чувствительности к вазоконстрикторным факторам и повышение вазодилатации через индукцию синтеза NO и простаглицлина;
- простаглицлин I₂ (PGI₂) – простаглицлин, образующийся из фосфолипидов. Действует как антиагрегант и противосвертывающий фактор;
- натрийуретический пептид С-типа и адреномедуллин, действующие как прямые вазодилаторы за счет увеличения продукции цАМФ в результате активации аденилатциклазы [76].

К вазоконстрикторным (повреждающим стенку сосуда) факторам относятся эндотелин-1 (ET-1), тромбоксан A₂, простаглицлин F₂α, супероксид-анион [77].

Кроме того, эндотелиоциты синтезируют множество других факторов. В субэндотелиальное пространство попадают компоненты базальной мембраны, коллаген, эластин, ламинин, протеазы и их ингибиторы, тромбоспондин, мукополисахариды, витронектин, фибронектин, фактор Виллебранда и другие белки. Кроме того, в просвет сосуда эндотелиоциты производят факторы, регулирующие реактивность тромбоцитов и текучесть крови. Это гликозаминогликаны (GAG), комплексы гепарин-антитромбин III, тромбин-тромбомодулин-протеин С, плазминоген. Гепарин является естественным прямым антикоагулянтом, он активирует антитромбин III, который в свою очередь ингибирует тканевые активаторы плазминогена. В норме ЭК производят достаточный объем гепарина для поддержания нормального антикоагуляционного баланса внутри сосуда, то есть эндотелий действует как мощная антикоагулянтная система, в которой белки свертывания крови не активируются, а клеточные компоненты крови не образуют конгломератов.

Под воздействием факторов риска способность эндотелиальных клеток выделять вазодилаторы уменьшается, тогда как образование вазоконстрикторов сохраняется или увеличивается. Такие факторы риска, как гиперхолестеринемия, гипергликемия, АГ, эндотоксины, оказывают повреждающее действие на структуру гликокаликса, покрывающего монослой эндотелия. Кроме того, к факторам повреждения эндотелия относятся гомоцистеин, Лп(а), СРБ и антитела к окЛНП. Комплексное воздействие вредоносных факторов ведет к дисфункции эндотелия, которая характеризуется следующей цепью патологических процессов:

- нарушение целостности гликокаликса;
- повышение проницаемости эндотелия;
- апоптоз эндотелиоцитов, разрывом связей между ними (аноикоз) с образованием дефектов в монослое [78].

В норме эндотелий препятствует проникновению в интиму таких крупных молекул, как ЛНП и Лп(а). Однако при повышении проницаемости эндотелия в сочетании с повышенным содержанием ЛНП в кровотоке происходит захват ЛНП эндотелиоцитами с последующим их проникновением в интиму (субэндотелиальное пространство). Проникновение ЛНП и ЛОНП в интиму происходит за счет связывания апоВ100 с гликозаминогликанами и эластином интимы [79]. Следует отметить, что малые плотные частицы ЛНП (образующиеся, например, при сахарном диабете) могут проникать в интиму через межклеточные промежутки. При дальнейшем повреждении эндотелия проникновение ЛНП в интиму становится нерегулируемым. Дополнительный риск ССО связан с проникновением в интиму Лп(а), обладающего протромботическим свойством [72].

ОКИСЛЕНИЕ ЛНП

Как уже говорилось, эндотелий способен регулировать тонус гладкой мускулатуры стенки сосудов путем выделения NO. Реакцию образования NO из терминального гуанидинового атома азота L-аргинина катализируют ферменты семейства NO-синтаз (NOSs). Один из этих ферментов, эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), Ca²⁺-зависим. Он постоянно находится в клетках различных типов, включая клетки эндотелия. Активность превращения L-аргинина в NO определяется балансом между синтезом и распадом NO путем его реакции с супероксид-анионом (O²⁻). В физиологических условиях O²⁻ заметно не влияет на концентрацию NO. Однако при наличии факторов сердечно-сосудистого риска продукция O²⁻ быстро становится избыточной. Источником O²⁻ в этих условиях становятся восстановленная бета-НАДФ(H⁺)-оксидаза (NOX), индуцируемая NO-синтаза (NOS II), а также синтезируемые лейкоцитами миелопероксидаза (МПО) и липоксигеназа. При повышенных концентрациях O²⁻ разрушает NO с образованием пероксинитрита (ONOO⁻), который является мощным оксидантом [80]. Оба аниона участвуют в формировании окисленных форм ЛНП (окЛНП). К другим вариантам модификации ЛНП в интиме относятся их агрегация, гликирование, деградация (фрагментация) апопротеида В, гидролиз фосфолипидов. Модифицированные ЛНП стимулируют синтез молекул адгезии, хемокинов, факторов роста, увеличивают пролиферацию ГМК и деградацию коллагена, повышают активность коагуляционных факторов в крови, запуская таким образом иммуновоспалительные процессы в сосудистой стенке [81].

АКТИВАЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И АДГЕЗИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

В основе воспалительной реакции в сосудистой стенке лежат процессы дальнейшего повреждения эндотелия активными формами кислорода (АФК, англ.: reactive oxygen species, ROS). Под действием оксидативного стресса при продолжающемся повреждающем воздействии на эндотелий АФК в зоне повреждения происходит активация эндотелия и экспрессия им молекул адгезии и цитокинов, в частности хемокинов, что ведет к проникновению лейкоцитов в сосудистую стенку. Наибольшую роль в этом процессе играют моноциты, однако показана важная роль нейтрофилов и Т-лимфоцитов [82]. Механизм привлечения и проникновения через эндотелий разных типов лейкоцитов имеет общие принципы и этапы, однако он реализуется в различные сроки и при помощи различных комбинаций молекул адгезии (интегринов, селектинов, адгезивных рецепторов суперсемейства иммуноглобулинов), хемокинов и их рецепторов на лейкоцитах. Такая вариабельность основного механизма ведет к привлечению специфических популяций лейкоцитов на разных стадиях поражения [83].

В качестве наиболее общего примера механизма взаимодействия эндотелия и лейкоцитов можно привести механизм привлечения моноцита подкласса $Ly6C^{high}$ ($Gr1^{+}$) у мышей [84]. Он состоит из следующих этапов:

1. **Захват.** На этом этапе циркулирующий в крови моноцит, имеющий на своей мембране гликопротеиновый лиганд Р-селектина 1 (PSGL-1, SELPLG, CD162), образует связь с Р-селектином – молекулой адгезии, постоянно синтезируемой эндотелиоцитом. Дополнительный синтез селектинов и VCAM-1 активируется транскрипционным ядерным фактором NF- κ B [85].
2. **Перекачивание.** Захваченный моноцит начинает связываться также с Е-селектином (через лиганд PSGL-1 и рецептор CD44) и продвигаться по поверхности эндотелия. На моноцит через соответствующие рецепторы начинают оказывать влияние хемокины, важнейшими из которых считаются CCL2 (MCP-1) (рецептор на моноците – CCR2), CXCL8 (интерлейкин-8, ИЛ-8) (рецептор – CXCR1/2) и CX3CL1 (фракталкин) (рецептор – CX3CR1). На данном этапе часть хемокинов, иммобилизованных на поверхности активированного эндотелия с помощью гликозаминогликанов (GAG), взаимодействует (через рецепторы, сопряженные с G-белком, GPCR) с моноцитарным интегрином VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$ -интегрина) и изменяет его конфигурацию.
3. **Адгезия.** Активированный интегрин VLA-4 приобретает высокую аффинность к эндотелиальным молекулам адгезии VCAM-1 и ICAM-1, за счет чего замедляет движение и фиксируется на эндотелии [86].
4. **Диapedез и трансмиграция.** Проникновение моноцитов через эндотелий может осуществляться как парацеллюлярно (между эндотелиоцитами), так и трансцеллюлярно (сквозь мембрану эндотелиоцита). В этом процессе основную роль играют эндотелиальные молекулы адгезии ICAM-1/2, VCAM-1, JAM-B/C,

VE-кадгерин, различные моноцитарные интегрины, ESAM, а также PECAM1 (CD31), CD99, JAM-A, вырабатываемые как эндотелием, так и моноцитами, при непосредственном контроле хемокинов. В результате моноцит оказывается в субэндотелиальном пространстве.

Адгезия Т-лимфоцитов происходит в основном за счет воздействия интегрин $\alpha\text{L}\beta\text{2}$ (LFA-1) через ICAM-1. Основные рецепторы Т-лимфоцитов – CXCR3/6 и CCR5, с которыми связываются хемокины CXCL9/10/11/16 и CCL5 (RANTES).

Для моноцитов подкласса Ly6C^{low} фракталкин играет большую роль в их выживании [87], а их перемещение по эндотелию происходит медленнее и может быть достаточно длительным (так называемое патрулирование эндотелия). Эти моноциты, как и Т-лимфоциты, несут рецептор CCR5.

Нейтрофилы, как и «воспалительные» моноциты $\text{Ly6C}^{\text{high}}$, несут рецепторы CXCR2 и CCR1/2/5, с которыми связываются хемокины CXCL1, CXCL8 ИЛ-8, CCL2 (MCP-1) и CCL5.

CXCL1-опосредованная адгезия моноцитов представляет собой отдельный механизм, реализуемый при высвобождении из оКЛНП лизофосфатидилхолина (лизоФХ, англ.: LPC), образующегося при окислении фосфатидилхолина при участии липопротеид-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2, англ.: Lp-PLA2). LPC при воздействии окисленных жирных кислот преобразуется в лизофосфатидную кислоту (ЛФК, англ.: LPA). Ненасыщенная ЛФК, связываясь с рецепторами LPA1/3 на эндотелиоцитах, вызывает активацию синтеза ими хемокина CXCL1, который участвует в адгезии моноцитов аналогично другим GAG-связанным хемокинам [88]. Таким образом, активируется гуморальный и клеточный механизм с вовлечением Т-лимфоцитов, пусковым моментом которого является повреждение эндотелия.

АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ В ИНТИМЕ

МАКРОФАГИ

Роль макрофагов в атерогенезе изучена наиболее полно. Под воздействием оКЛНП в эндотелиоцитах увеличивается экспрессия цитокинов и факторов роста, в частности моноцитарного (M-KCФ, M-CSF) и гранулоцитарно-моноцитарного (GM-KCФ, GM-CSF) колониестимулирующих факторов. Под воздействием этих факторов, а также вырабатываемого лейкоцитами лейкотриена-В4 (LTB-4) большая часть проникших в интиму моноцитов $\text{Ly6C}^{\text{high}}$ дифференцируется в макрофаги [82].

Активация макрофагов происходит по двум основным путям. Под воздействием цитокинов, производимых Th1 (ИФ- γ), макрофаг активируется по классическому первому типу (M1) [89, 90]. На поверхности таких «воспалительных» макрофагов M1 экспрессируются определенные типы сквенджер-рецепторов, чувствительные к оКЛНП, в частности CD36, TLR (толл-рецепторы) 2/6, MSR1

(макрофагальный скавенджер-рецептор 1, SR-A1, CD204) и OLR1 (окЛНП-рецептор 1, LOX-1). Фагоцитоз окЛНП, опосредованный этими типами рецепторов, активизирует выработку макрофагами целого ряда активных химических соединений, среди которых основную роль играют провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО, TNF)- α), матриксные металлопротеиназы, хемокины, АФК и тромбоцитарный фактор роста (ТФР, PDGF). Хемокины стимулируют привлечение новых моноцитов в сосудистую стенку, создавая таким образом порочный круг. Макрофаги, захватившие большое количество окЛНП, трансформируются в так называемые пенистые (ксантомные, англ.: foam) клетки. Эти клетки постепенно теряют способность к миграции и накапливаются в интиме, являясь основой для формирования липидного ядра атеросклеротической бляшки.

Второй тип макрофагов (M2) возникает при альтернативной активации макрофагов противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, TGF- β) [91, 92]. Такие макрофаги начинают экспрессировать ИЛ-1РА, ИЛ-10, G-CSF [93]. По-видимому, основная роль M2-макрофагов – клиренс апоптотических клеток, стимуляция ГМК и фибробластов к пролиферации и синтезу внеклеточного матрикса, что способствует образованию фиброзной ткани [94].

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

Дендритные клетки (дендроциты) экспрессируют набор поверхностных молекул, характерный для других антигенпредставляющих клеток. Основными типами дендритных клеток являются миелоидные и плазмоцитоидные. Миелоидные дендроциты образуются в результате миелоидного гемопоэза, они иницируют и стимулируют иммунный ответ. Плазмоцитоидные дендроциты являются клетками лимфоидного происхождения. Они являются основными интерферонпродуцирующими клетками крови, в основном I типа, а также ИЛ-4 и ИЛ-10, которые переключают дифференцировку нулевых Т-хелперов в Т-хелперы 2 типа [95].

Дендритным клеткам в настоящее время отводится роль «регулирующих» естественного и адаптивного иммунного ответа при атерогенезе. CD11c⁺-популяция дендроцитов, регулируемая фракталкином, присутствует в еще не поврежденных, но подверженных атеросклерозу участках сосудистой стенки [96]. На начальных этапах атерогенеза часть моноцитов дифференцируется в интиму в CD11c⁺-дендроциты, которые во многом схожи с макрофагами: они также поглощают липиды и продуцируют провоспалительные цитокины. Считается, что CD11c⁺ является основной антигенпредставляющей популяцией клеток для Т-лимфоцитов, стимулирующей дифференциацию Т-лимфоцитов и запуск ими адаптивного иммунного ответа. Другая популяция дендроцитов, экспрессирующая хемокин CCL17 (CCL17⁺-дендроциты), подавляет функцию T_{reg} и способствует привлечению Т-хелперов [97]. На более поздних этапах атерогенеза активная популяция плазмоцитоидных дендроцитов (pDC), имеющая толл-рецепторы TLR7/9

для активации фагоцитоза фрагментов и ДНК апоптотических клеток, вырабатывает ИФ α , который стимулирует Т-хелперы к выработке TRAIL – проапоптотического цитокина семейства ФНО и ИФ- γ .

ЛИМФОЦИТЫ

Основную роль в адаптивном иммуновоспалительном ответе при атерогенезе играют Т-хелперы (CD4⁺) и регуляторные Т-лимфоциты (T_{reg}, Т-супрессоры), оказывающие противоположные эффекты. Дисбаланс между этими двумя популяциями Т-лимфоцитов в пользу Т-хелперов играет важную роль в усугублении атерогенного процесса. Проникшие в интиму «наивные» Т-хелперы (Th0) посредством TCR (T-cell receptor) распознают антигены, в частности оКЛНП, представленные МНС-II (главным комплексом гистосовместимости класса II) на поверхности макрофага. Реакция с антигеном, при участии ИЛ-12 и ИЛ-18, вырабатываемых макрофагами, приводит к дифференцированию (активации) Th0-хелперов в проатерогенные Th1-лимфоциты, реализующие клеточный иммунный ответ [98]. Активные Th1-лимфоциты продуцируют интерферон- γ (ИФ- γ , IFN- γ), ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-17, ИЛ-18 и экспрессируют CD40-лиганд (CD40L, CD154), основным источником которого являются тромбоциты [99]. Взаимодействие CD40L со своим рецептором CD40, представляемым на своей поверхности дендроцитами, макрофагами, ЭК и ГМК, является пусковым механизмом для активного воспалительного ответа, который характеризуется дальнейшей гиперпродукцией макрофагами цитокинов, хемокинов, факторов роста и матриксных металлопротеиназ (ММП) [98, 100].

Th2-лимфоциты, реализующие антительный ответ, дифференцируются под воздействием ИЛ-4. Основной производимый ими цитокин, ИЛ-10, подавляет оКЛНП-индуцированную выработку ИЛ-12 моноцитами, снижает уровень ИФ- γ и переключает дифференциацию Th0-клеток с Th1- на Th2-путь [101, 102].

Регуляторные Т-лимфоциты (T_{reg}, Т-супрессоры) реализуют атеропротективные эффекты через продукцию ИЛ-10 и трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β) [103]. Гомеостаз T_{reg} подавляется хемокином CCL17 и ИФ- γ [104]. В-лимфоциты, по-видимому, также оказывают в основном протективные эффекты, которые стимулируются ИЛ-5, производимым Th2-клетками [105].

НЕЙТРОФИЛЫ

При гиперлипидемии увеличивается число циркулирующих нейтрофилов, которые также привлекаются в сосудистую стенку посредством специфических рецепторов к хемокинам [106]. Нейтрофилы играют важную роль на самых ранних этапах атерогенеза, поскольку сами производят АФК, а также протеазу катепсин G и кателицидин LL-37 (лиганд для CXCR2), которые являются мощными агентами хемотаксиса моноцитов [107, 108]. В дальнейшем катепсин G, а также нейтрофильные эластазы блокируют действие ингибитора внешнего пути

свертывания (TFPI), что является звеном формирования тромба [109]. Нейтрофилы, являясь короткоживущими клетками, быстро подвергаются апоптозу. Несмотря на то что они играют важную роль в поддержании хронического воспаления при атеросклерозе, они также способны оказывать противовоспалительные эффекты посредством толл-рецептора-3 (TLR3, CD283) [110].

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ

Тучные клетки, иммунные клетки соединительной ткани, участвуют в адаптивном иммунитете и являются аналогами циркулирующих базофилов крови. Их основная роль в атерогенезе состоит в дополнительной продукции ИЛ-6, ИФ- γ и ФНО- α . При активации тучных клеток посредством IgE или при участии ИЛ-1 они также вырабатывают триптазы, стимулирующие синтез MCP-1 и ИЛ-8 [111]. Кроме того, гепарин и триптазы, так же, как и другие продуцируемые тучными клетками ферменты (химазы), потенцируют преобразование моноцитов в тучные клетки, а гистамин стимулирует их апоптоз. Тучные клетки вырабатывают фактор роста фибробластов (bFGF), способствующий неоваскуляризации АСБ, однако одновременно протеазы и гистамин снижают прочность новых сосудов, что повышает риск геморрагического повреждения бляшки. Протеазы тучных клеток опосредуют деградацию внеклеточного матрикса, стимулируют апоптоз ЭК и коллагенсинтезирующих ГМК и, как следствие, являются фактором формирования участков эндотелиальных повреждений и дестабилизации АСБ [112–115].

ФОРМИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ

Дальнейшее развитие атеросклеротического процесса является результатом постоянного взаимопотенцирования процессов, протекающих в артериальной стенке, с участием клеточных и гуморальных факторов [116]. В условиях, когда в интиме находится большое количество оКЛНП, а лейкоциты и эндотелиоциты продуцируют цитокины, которые не только обладают собственным токсическим эффектом, но и ингибируют антиатерогенные механизмы, атерогенный каскад может стать неуправляемым (рис. 7, 8). Последующие этапы атерогенеза фактически протекают параллельно, а длительность формирования бляшки и ее дестабилизация зависят от преобладания некоторых из приведенных механизмов над остальными [117].

МИГРАЦИЯ И ПРОЛИФЕРАЦИЯ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК

В норме ГМК располагаются в средней оболочке артерий и выполняют сократительную функцию, регулируя тонус сосуда. Под влиянием факторов роста, преимущественно PDGF, происходит миграция ГМК в интиму через внутреннюю эластическую мембрану. После этого под воздействием FGF, ИЛ-1 и ФНО- α происходит

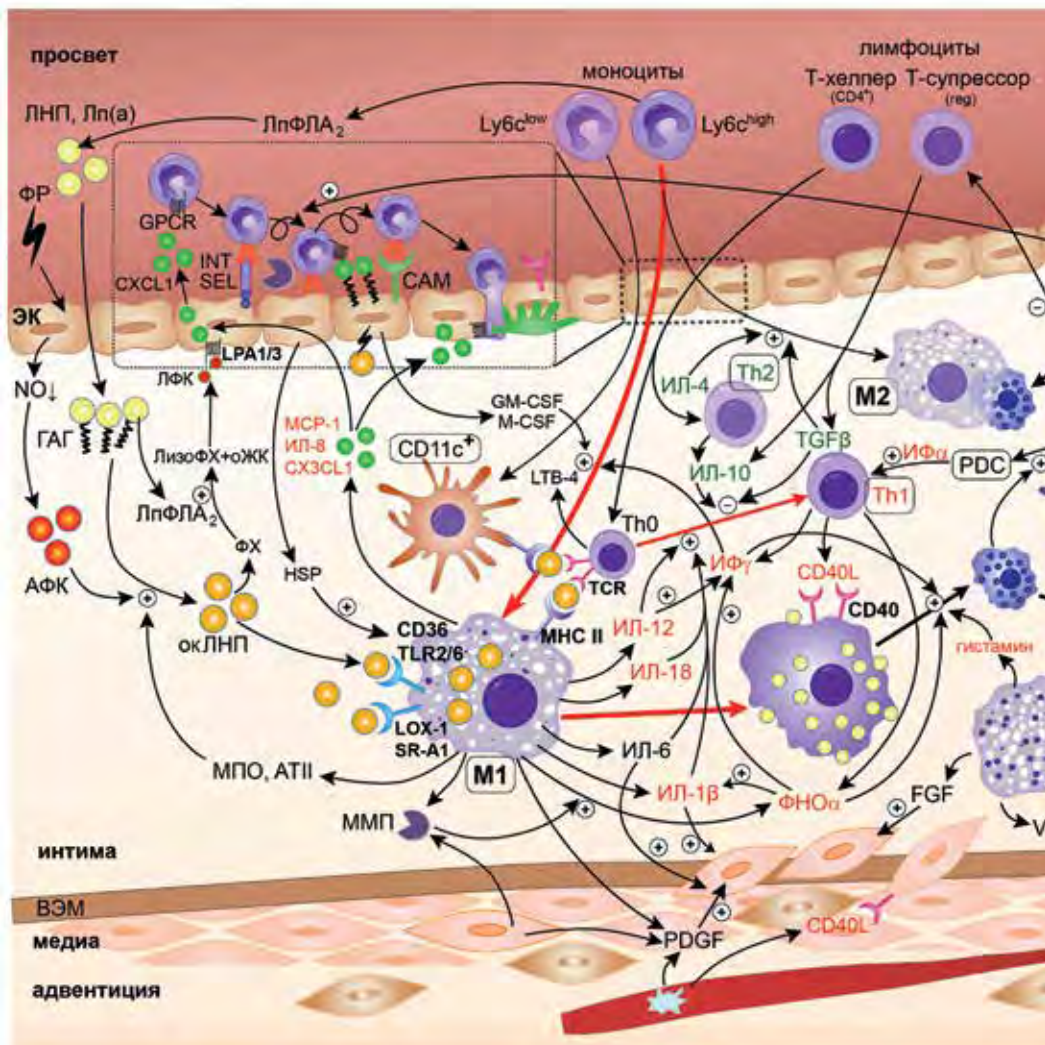
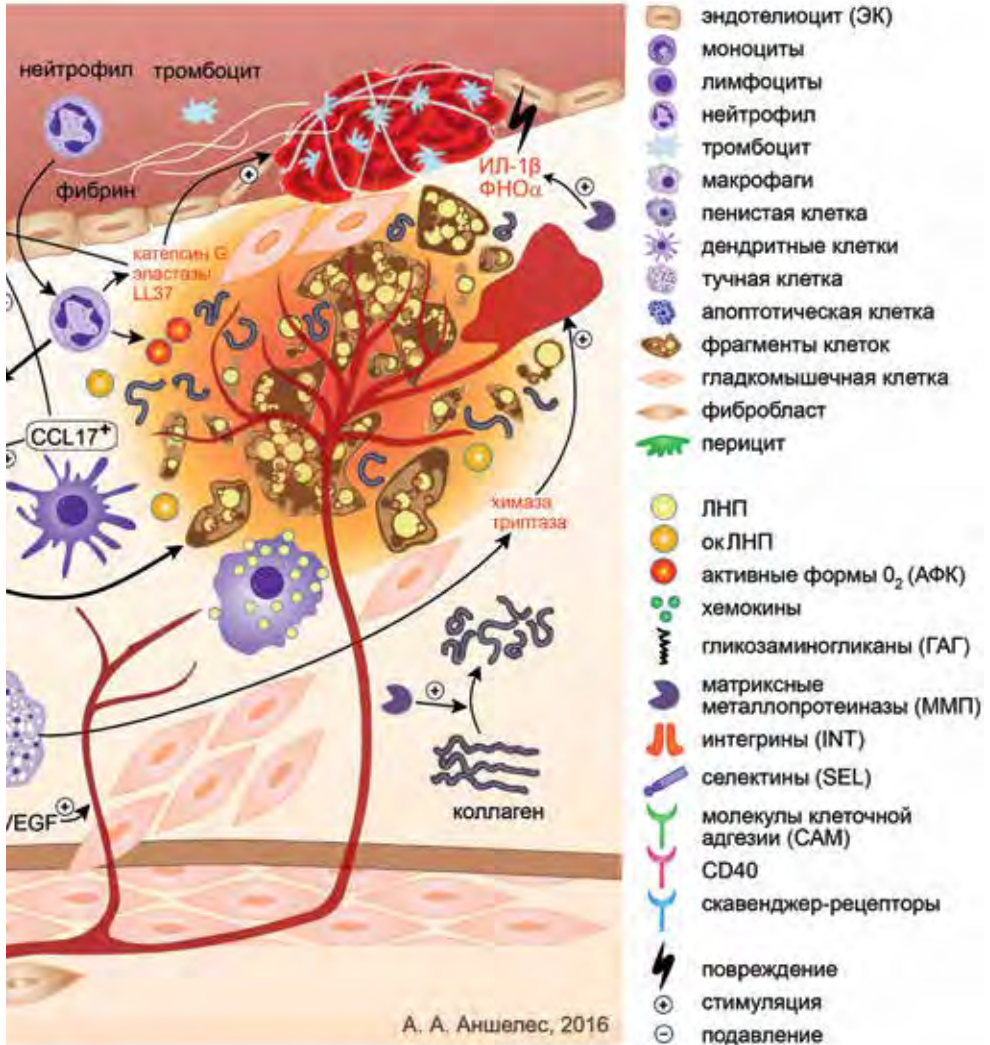


Рис. 7. Клеточный и гуморальный механизмы формирования АСБ.

ЛФК – лизофосфатидная кислота,
 ФХ – фосфатидилхолин,
 оЖК – окисленные жирные кислоты,
 HSP – белки теплового шока,
 МПО – миелопероксидаза,



*АТII – ангиотензин-II,
 GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор,
 M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор,
 PDGF – тромбоцитарный фактор роста, FGF – фактор роста фибробластов,
 VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, LTB₄ – лейкотриен B₄,
 MHCII – главный комплекс гистосовместимости класса II,
 TCR – T-клеточные рецепторы, PDC – плазмоцитоидные дендрциты*

пролиферация ГМК в интима, где они участвуют в формировании внеклеточного соединительного матрикса будущей АСБ [120]. При этом ГМК начинают секретировать ИЛ-1, ИЛ-6, MCP-1, M-CSF, FGF и TGF- β . Некоторые ГМК также приобретают способность к нерегулируемому захвату окЛНП (путем прямого эндоцитоза, так как не имеют скавенджер-рецепторов). Такие ГМК, будучи перегружены липидами, трансформируются в своеобразные макрофагоподобные миоцитарные пенстые клетки, формируя таким образом фиброзно-липидный каркас бляшки [121].



Рис. 8. Схема роста АСБ (Williams K. J., Tabas I., 1995, 2007) [91, 92]. ГМК – гладкомышечные клетки, ЛНП – липопротеиды низкой плотности

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Внеклеточный матрикс (ВКМ) состоит из гликопротеинов, протеогликанов (версикан, бигликан, агрекан, декорин), фибрина, эластина, фибронектинов. Все эти компоненты продуцируются гладкомышечными клетками под влиянием PDGF и TGF- β . Под действием цитокинов происходит значительное изменение структуры ВКМ. Так, ИФ- γ ингибирует синтез коллагена, а провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО- α стимулируют выработку матриксных металлопротеиназ (ММП) нескольких типов [122]. ММП влияют не только на ВКМ, но и на синтез цитокинов: ММП-1, -2, -3, -9, -12, -14, -17 активируют продукцию ФНО- α , а ММП-2, -3 и -9 также активируют синтез ИЛ-1 β , ММП-12 способствует миграции моноцитов [123]. Имеются данные и о противовоспалительном эффекте ММП-2, -3, -9, -14 посредством активации TGF- β и ИЛ-1РА [124]. По-видимому, двойственность эффектов ММП обусловлена балансом остальных атерогенных и антиатерогенных механизмов, протекающих в АСБ. В конечном итоге очаговое нарушение синтеза

ВКМ и его деградация являются факторами, вызывающими локальное истончение покрышки АСБ.

МОБИЛИЗАЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК

Повреждение эндотелия и формирование АСБ вызывают продукцию цитокинов, которые привлекают эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК) к сосудистой стенке [125]. В репарации эндотелия помимо ЭПК принимают участие и активированные М2-макрофаги посредством выработки ими G-CSF [126], который облегчает выход ЭПК в кровеносное русло. Стимулированное цитокинами высвобождение протеаз, таких как эластаза, катепсин G и матриксная металлопротеиназа 9 (ММП-9), предотвращает адгезивное взаимодействие ЭПК с клетками стромы [127, 128]. Далее ЭПК привлекаются и мобилизуются в зону повреждения. Важным направляющим сигналом является фактор SDF-1 (stromal cell-derived factor 1), который вырабатывается костным мозгом и многими другими тканями. У здоровых лиц SDF-1 не выходит из костного мозга. В условиях ишемии, воспаления и гипоксии под воздействием индуцированного гипоксией фактора-1 (HIF-1) происходит выход SDF-1 [129–132]. Оксид азота, эстрогены, липопротеиды высокой плотности (ЛВП), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и эритропоэтин также способствуют повышению плазменного титра ЭПК и привлечению ЭПК в область повреждения через расширение фосфатидилинозитол-3-фосфат (PIP3) / Akt-пути [133–135]. Связывание ЭПК с поврежденным эндотелием осуществляется с помощью молекул клеточной адгезии (P/E-селектин, ICAM-1) [136]. При повреждении эндотелия происходит активация тромбоцитов экспонированными белками матрикса с адгезией тромбоцитов к лишенной эндотелия поврежденной области сосудистой стенки. Активация тромбоцитов ведет к формированию микротромбов и экспрессии SDF-1, что направляет ЭПК к поврежденному эндотелию. Более того, ЭПК способны адгезироваться не только к эндотелию, но также к тромбоцитам через взаимодействие с P-селектином и GPIIb-интегрином [137–139]. Под воздействием напряжения сдвига ламинарного кровотока адгезированные ЭПК начинают дифференцироваться в эндотелиальные клетки [140, 141].

НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ

Васкуляризация атеросклеротической бляшки может привести к ее дестабилизации и увеличивает опасность разрыва, что повышает вероятность тромбоза, и, следовательно, инфаркта миокарда, инсульта [142, 143]. Зоны неоваскуляризации внутри бляшки часто инфильтрируются Т-лимфоцитами [65]. В то же время в процессе неоваскуляризации участвуют практически все клеточные элементы, экспрессирующие цитокины. При этом провоспалительные цитокины и факторы роста стимулируют появление новых сосудов в бляшке, а противовоспалительные цитокины препятствуют этому процессу, сохраняя стабильность бляшки (феномен

Януса) [144, 145]. Из этого правила есть исключения. В частности, ИЛ-18 подавляет постишемическую неоваскуляризацию [146], а eNOS имеет потенциально проангиогенные свойства, обладая антиатерогенными эффектами (в случае нормальной продукции NO, а не патологической продукции супероксид-аниона) [133, 147].

КАЛЬЦИФИКАЦИЯ БЛЯШКИ

Кальцификация АСБ начинается уже на стадии формирования липидных полос и продолжается на протяжении всех этапов атерогенеза. Интерес к этому процессу в настоящее время обусловлен тем, что данный компонент бляшки можно достоверно визуализировать неинвазивно, методом МСКТ. В связи с этим открыт вопрос о том, является ли кальциноз АСБ фактором ее стабильности или же нестабильности. Формально кальциноз можно считать защитным механизмом, поскольку он увеличивает прочность бляшки. АСБ, имеющая плотную кальцинированную покрышку, намного более устойчива к разрыву, чем нормальная сосудистая стенка или мягкая бляшка. Однако это касается только гомогенной кальцификации. Анализ структуры кальцинированных бляшек у пациентов с нестабильной стенокардией и ОКС выявил множественные мелкие включения кальция, у пациентов с хронической ИБС – более крупные и равномерные кальцинаты [148]. По-видимому, зоны соединения между кальцинированными и мягкими участками АСБ более восприимчивы к повышенному давлению из-за различий в жесткости и в целом более уязвимы. Такие поражения с фокусным обызвествлением более подвержены диссекции и разрыву в процессе баллонной ангиопластики [149].

Механизм сосудистого кальциноза, по-видимому, аналогичен процессу минерализации костной ткани, поскольку у этих процессов один и тот же субстрат – фосфаты и гидроксиапатиты кальция [150, 151]. Механизм развития обызвествления АСБ связывают с наличием особых популяций ГМК, которые способны к усиленному захвату ионов кальция, что приводит к минерализации матрикса [152, 153]. Также в АСБ присутствует γ -карбоксиглутаминовая кислота, связывающая ионы кальция и усиливающая минерализацию бляшки. Кроме того, при атеросклерозе происходит адгезия стромальных клеток костного мозга в АСБ, где они трансформируются в клетки костной ткани.

К маркерам кальциноза относятся остеоопонтин (OPN), остеопротегерин (OPG), RANKL (лиганд рецептора-активатора NF- κ B) и остеоонектин (ON). Все они вырабатываются различными клетками, присутствующими в сосудистой стенке при прогрессировании атеросклероза, и регулируют кальцификацию бляшки, а также способны регулировать выработку цитокинов и факторов адгезии [154, 155].

АПОПТОЗ

Апоптотические клетки возникают в процессе развития и прогрессирования атеросклеротической бляшки практически из всех типов клеток, но основной вклад вносят макрофаги и пенистые клетки, находящиеся в липидном ядре. При этом апоптоз макрофагов приводит к увеличению липидного ядра, в то время как апоптотические ГМК отвечают за истончение фиброзной капсулы с риском ее разрыва [156, 157]. Распределение апоптотических клеток неоднородно в пределах АСБ, они чаще возникают в зонах более выраженного влияния провоспалительных клеток и цитокинов, намного реже – в зонах повышенного синтеза противовоспалительных цитокинов [101]. Основные факторы апоптоза ГМК и макрофагов – ИЛ-1, ФНО- α и ИФ- γ , запускающие рецептор-зависимый Fas/FasL-механизм апоптоза, а также каспаза-1, которая также стимулирует синтез ИЛ-1 и ИЛ-18 [158, 159]. В то же время макрофаги стимулируют апоптоз ГМК [160]. Несмотря на то что физиологически апоптоз не является воспалительным процессом, при атеросклерозе апоптоз имеет провоспалительный потенциал и является фактором дестабилизации бляшки. Апоптотические клетки, разрушаясь, высвобождают собственную ДНК, которая также поглощается М2-макрофагами посредством скавенджер-рецепторов. При этом стимулируется выработка макрофагами хемокинов, привлекающих нейтрофилы, и других цитокинов. В то же время апоптотические нейтрофилы поддерживают привлечение моноцитов благодаря АсАМР-сигнализации [161, 162].

ДЕСТАБИЛИЗАЦИЯ БЛЯШКИ И ФОРМИРОВАНИЕ ТРОМБА

Физиологические антитромботические свойства эндотелия нарушаются при воздействии ИЛ-1, ФНО- α и эндотоксинов [163]. При этом возрастает прокоагулянтная активность эндотелия и подавляется антикоагулянтная, опосредованная системой тромбомодулин – протеин С (фактор свертывания XIV), благодаря снижению транскрипции гена их рецептора. Ограничение активации протеина С вызывает формирование тромба. Кроме того, провоспалительные цитокины подавляют активность сосудистых гепариноподобных веществ [164]. В то же время подавление антикоагулянтных медиаторов может влиять на воспалительный процесс. Тромбомодулин оказывает противовоспалительный эффект, подавляя MAPK- и NF- κ B-пути. Активированный протеин С подавляет NF- κ B-путь моноцитов [165]. С другой стороны, провоспалительные цитокины изменяют фибринолитические свойства ЭК, они уменьшают продукцию тканевого активатора плазминогена и увеличивают продукцию его ингибитора PAI-1, что ведет к снижению тромболитической активности эндотелия [166]. Кроме того, ИЛ-6 является тромбогенным фактором, повышая число тромбоцитов в очаге атеросклероза [167].

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ

КУХАРЧУК В. В., СЕРГИЕНКО И. В.

Дислипидемии (ДЛП), то есть состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы, могут быть вызваны как приобретенными (вторичными), так и наследственными (первичными) состояниями [67]. Дислипидемии классифицируют в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за пределы нормы. Крайне важно дифференцировать первичные и вторичные дислипидемии, так как в этих случаях принципиально отличается тактика лечения. Основными причинами вторичных дислипидемий являются дислипидемии вследствие СД, гипотиреоза, ХПН. В настоящее время ВОЗ принята классификация Fredrickson (1967), согласно которой выделяют несколько ее фенотипов (табл. 3). Следует подчеркнуть, что данная классификация не устанавливает диагноз, а лишь фиксирует тип дислипидемии вне зависимости от того, является ли она приобретенной или наследственной.

Для ДЛП I типа характерно повышение концентрации ХМ и, соответственно, ТГ. Существует простой тест для определения ДЛП I типа. Если поставить пробирку с сывороткой в холодильник, то через 12 часов все ХМ всплывают на поверхность (поскольку их плотность ниже плотности воды), образуя характерный сливкообразный слой. Сыворотка ниже поверхностного слоя будет абсолютно прозрачной. I тип ДЛП встречается менее чем в 1% случаев всех гиперлипидемий и, как правило, обусловлен наследственным дефектом гена, кодирующего липопротеидлипазу плазмы. I тип ДЛП считается условно атерогенным. Длительная циркуляция в крови ремнантов ХМ может сопровождаться их накоплением в стенках артерий, что провоцирует развитие атеросклеротической бляшки.

ДЛП IIa типа характеризуется изолированным повышением в крови уровней ЛНП и ХС. Частота распространения IIa типа составляет 10%. Этот тип гиперлипидемии является наиболее атерогенным. Он чаще всего встречается у больных с ИБС и у лиц с полигенной гиперхолестеринемией. IIa тип ДЛП наблюдается также у больных с семейной гиперхолестеринемией, при которой концентрация ХС ЛНП может в 2–5 раз превышать значения нормы.

ДЛП IIb типа выделяется повышением в плазме уровня ХС и ТГ за счет повышенной концентрации ЛНП и ЛОНП. Этот тип ДЛП встречается у 40% лиц с гиперлипидемией и обусловлен гиперпродукцией апоВ100. В клинической практике IIb тип чаще (но не всегда) наблюдается у больных с комбинированной семейной гиперлипидемией, с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

Таблица 3. Классификация дислипидемий (ВОЗ, адаптировано из классификации Fredrickson)

Фенотип		Синоним	Повышение уровня липопротеидов плазмы	Повышение уровня липидов плазмы	Атерогенность	Частота (%) в структуре гиперлипидемий
I	a	Наследственная гиперхиломикронемия, дефицит липопротеидлипазы	ХМ	ТГ	?	< 1
	b	Наследственный дефицит апопротеида СII				
	c	Гиперхиломикронемия при циркуляции ингибитора липопротеидлипазы				
II	a	Полигенная наследственная гиперхолестеринемия	ЛНП	ХС	+++	10
	b	Комбинированная гиперлипидемия	ЛНП, ЛОНП	ХС и ТГ	+++	40
III		Наследственная дис- β -липопротеидемия	ЛПП	ТГ и ХС	+++	< 1
IV		Наследственная гипертриглицеридемия	ЛОНП	ТГ	+	45
V		Смешанная гиперлипидемия	ХМ, ЛОНП	ТГ и ХС	+	5

ДЛП III типа – редкая форма дислипидемии, которая встречается у пациентов с апо E2/E2-фенотипом. У таких больных захват ЛПП гепатоцитами нарушается в гораздо большей степени, чем у лиц с иным фенотипом апопротеида E. ДЛП III типа характеризуется выраженной гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. Однако для клинических проявлений этого состояния необходимы сопутствующие метаболические нарушения, такие как метаболический синдром или СД 2 (1% популяции является гомозиготным по апоE2, но клинические проявления

наблюдаются лишь у 1 из 5000). Клинически III тип ДЛП проявляется эруптивным ксантоматозом и весьма характерным признаком – ярко-желтым окрашиванием ладонных стрий. Вероятность развития ИБС и других проявлений атеросклероза при ДЛП III типа очень высока.

ДЛП IV типа проявляется гипертриглицеридемией и повышенным содержанием в крови ЛОНП. Распространенность IV типа составляет приблизительно 45% в общей популяции, чаще наблюдается у лиц, придерживающихся длительное время углеводной диеты, избыточно употребляющих алкоголь, страдающих СД 2, ожирением или хроническим заболеванием почек, длительно принимающих неселективные бета-блокаторы и/или тиазидные диуретики. Также IV тип ДЛП может быть проявлением наследственной гипертриглицеридемии, в основе которой лежит дефект генов, кодирующих либо фермент липопротеидлипазу, либо ее кофактор – апопротеид апоСII. Уровень ТГ при IV фенотипе колеблется в пределах 2,3–5,6 ммоль/л, ХС ЛВП часто снижен. Оба эти фактора играют немаловажную роль в развитии атеросклероза.

ДЛП V типа составляет около 5% от всех случаев ДЛП. В основе этого типа ДЛП чаще всего лежит наследственный дефект гена апоСII, что проявляется высокими уровнями ТГ, ЛОНП и ХМ. Уровень ТГ может достигать 20 ммоль/л, что может приводить к развитию острого панкреатита. Поэтому при выявлении V типа ДЛП первоочередной задачей для врача является снижение уровня ТГ и предотвращение панкреатита посредством диеты и медикаментозной терапии.

Применяя классификацию ДЛП с целью выработки терапевтической стратегии, необходимо учитывать значения других липидных параметров, не включенных в классификацию ВОЗ, в первую очередь ХС ЛВП. Эпидемиологические исследования показали, что у лиц с повышенным содержанием ХС ЛВП (> 1,6 ммоль/л) риск развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом, существенно ниже по сравнению с теми, у кого концентрация этого липопротеида снижена (< 1,0 ммоль/л).

В 2019 году вышли новые рекомендации ESC по ведению пациентов с дислипидемиями с целью снижения рисков ССО [168]. Обновленные Российские рекомендации НОА (VII пересмотр) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза максимально унифицированы с европейскими по целевым уровням ХС ЛНП. В соответствии с ними в таблице 4 приведены липидные параметры, которые рассматриваются как оптимальные для предупреждения ИБС и других заболеваний, обусловленных атеросклерозом на популяционном уровне. При этом границы нормальных показателей липидного спектра зависят от региона, особенностей питания, наличия других факторов риска [168].

Таблица 4. Оптимальные значения липидных параметров в популяции [168]

	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС, ммоль/л	< 5,0	< 5,0	< 4,5	< 4,0
ХС ЛНП, ммоль/л	< 3,0	< 2,6	< 1,8	≤ 1,4
ХС ЛВП, ммоль/л	Мужчины – > 1,0; женщины – > 1,2			
ТГ, ммоль/л	≤ 1,7			

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

КУХАРЧУК В. В., СЕРГИЕНКО И. В.

МОДИФИЦИРУЕМЫЕ И НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Среди причин ССЗ атеросклеротического генеза, выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К немодифицируемым факторам риска относятся возраст, пол, отягощенная наследственность (табл. 5) [67].

Возраст. Известно, что первые проявления атеросклероза (липидные полосы) появляются в детском возрасте. После 20 лет процесс начинает прогрессировать, причем у мужчин он протекает гораздо быстрее, нежели у женщин, у которых атеросклероз начинает развиваться, как правило, после 55 лет.

Пол. Эстрогены защищают женский организм от атеросклероза, в частности, они повышают уровень ХС ЛВП. Однако после менопаузы защитное действие гормонов прекращается и у женщин атеросклероз развивается так же, как и у мужчин. У мужчин с возрастом нарастают концентрации ХС ЛНП и ЛОНП. Среди мужчин чаще распространены и другие факторы риска: курение, более высокая подверженность стрессам, злоупотребление алкоголем. Эти факторы в наибольшей мере начинают проявляться после 40 лет, и именно эта возрастная черта считается пограничной, за которой риск развития атеросклероза быстро нарастает.

Наследственность. Риск развития атеросклероза и ИБС возрастает у лиц с отягощенным семейным анамнезом, то есть в случаях, когда у ближайших родственников ИБС развилась рано (у мужчин моложе 55 лет, у женщин моложе 65 лет). Наследственный фактор играет важную роль в случаях семейной гиперхолестеринемии,

комбинированной семейной гиперлипидемии, полигенной гиперхолестеринемии. Эти наследственные нарушения липидного обмена сопровождаются высокой вероятностью развития ИБС в молодом возрасте.

К модифицируемым факторам риска, то есть таким, на которые можно и необходимо влиять, относятся дислипидемии (ДЛП), курение, артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет (СД) 2 типа, абдоминальное ожирение, гиподинамия, хронические заболевания почек.

Курение ведет к увеличению атерогенной фракции липопротеидов. У хронических курильщиков снижается уровень ХС ЛВП, повышается уровень ХС ЛОНП и ЛНП, усиливается процесс перекисного окисления липидов, что сопровождается нарушением функции эндотелия и стойким спазмом артериальных сосудов. Перечисленные нарушения дополняются отрицательными сдвигами в свертывающей системе крови – снижается ее фибринолитическая активность, повышается агрегационная способность тромбоцитов. Прекращение курения – один из важных принципов первичной и вторичной профилактики атеросклероза не только коронарных, но и периферических артерий.

Артериальная гипертония. Фрамингемское исследование убедительно продемонстрировало связь риска коронарного атеросклероза с повышенным АД. Артериальная гипертония повышает частоту развития инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти, частоту геморрагических и ишемических инсультов. Исследование MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) показало отчетливую взаимосвязь смертельных случаев от ИБС с уровнями как систолического, так и диастолического артериального давления. Артериальная гипертония является фактором, повреждающим целостность эндотелия и нарушающим его функцию. В клинических исследованиях HOT, SHEP, ALLHAT, LIFE было показано снижение частоты коронарных осложнений в различных возрастных группах в результате адекватно проводимой гипотензивной терапии. Учитывая высокую распространенность артериальной гипертонии среди населения Российской Федерации (более 30% населения старше 40 лет страдает АГ), вклад этого фактора в развитие ИБС и заболеваний сосудов головного мозга весьма значителен, и адекватная гипотензивная терапия является важнейшим фактором профилактики инфаркта миокарда и инсульта.

Сахарный диабет сопряжен с развитием как микрососудистых (диабетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия), так и макрососудистых (ИМ, МИ, периферический атеросклероз) осложнений. Численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и к 2017 году достигла 425 млн человек. По данным Международной диабетической федерации, к 2035 г. число пациентов с СД достигнет 592 млн человек, к 2040 году – 642 млн [169]. В связи с быстрым ростом заболеваемости СД в 2011 г. была принята политическая декларация ООН, обращенная к национальным системам здравоохранения. Ее призыв

заклучался в создании многопрофильных стратегий в области профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, где особое внимание привлечено к проблеме СД как одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения.

В Российской Федерации, по данным Федерального регистра сахарного диабета, численность больных СД на январь 2017 г. составляет 4,35 млн. человек (3% населения), из них 4 млн (92%) приходится на сахарный диабет 2 типа (СД 2). Распространенность и смертность от СД 2 на 100 тыс. населения составляют 2637,17 и 60,29 человек соответственно [170]. Однако эти показатели учитывают только пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении. Предполагаемая численность больных с СД 2, по данным крупного российского эпидемиологического исследования NATION, должна составлять не менее 8–9 млн [171].

Среди причин смертности пациентов с СД в РФ ведущие позиции занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Существует прямая зависимость между длительностью СД и ССЗ. С другой стороны, пациенты с ССЗ находятся в группе риска по развитию СД 2. Фактически проблема поздней диагностики и позднего начала терапии СД у взрослых – это проблема недостаточного уровня кардиоваскулярной профилактики. Опаснейшими последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. В структуре причин смерти пациентов с СД 2 в 2016 году первые места занимают хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (29,8%), нарушения мозгового кровообращения (12,2%), инфаркт миокарда (5,1%), острые сердечно-сосудистые события (2,4%) [170].

Высокая частота сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом (СД) является одной из важнейших проблем не только отечественного, но и мирового здравоохранения. Расходы на лечение СД и его осложнений в США в 2017 году составили 327 млрд \$, из них 71% приходится на осложнения, связанные с атеросклерозом [172, 173]. По данным исследования ФОРСАЙТ-СД2, в РФ стоимость лечения СД 2 составляет более 7 тыс. \$ на 1 пациента в год, причем 53,5% от этой суммы составляют потери ВВП вследствие нетрудоспособности пациентов, 37,7% – прямые медицинские затраты, из которых 57% приходится на лечение осложнений СД и сопутствующих заболеваний, а на долю антигипергликемической терапии – всего 10% [174]. К сожалению, существенно снизить уровень смертности от ИБС у больных СД пока не удается ни в одной стране мира. Внезапная смерть при СД у мужчин развивается на 50%, а у женщин – на 300% чаще, чем у лиц соответствующего пола и возраста без диабета [175].

В РФ среди всех ССЗ ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается самой частой причиной обращаемости взрослых в медицинские учреждения (28% случаев) [176]. С возрастом распространенность ИБС и ее наиболее часто встречающейся

формы – стенокардии, в общей популяции увеличивается, а гендерные различия в частоте нивелируются [177]. Кроме популяционных факторов риска ИБС (гиперлипидемия, гиподинамия, ожирение, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность по ССЗ и курение) пациенты с СД имеют еще и специфические факторы, такие как гипергликемия, инсулинорезистентность, микроальбуминурия, нарушение гемостаза.

Распространенность ИБС среди больных СД 2 в 2–4 раза превышает средний показатель в популяции и составляет около 70–80%. По данным крупного исследования INTERHEART, СД является одним из трех важнейших ФР возникновения ОИМ у мужчин среднего возраста (после нарушений липидного обмена и курения), более значимым, чем артериальная гипертензия (АГ) [178]. К 50-летнему возрасту почти у половины больных СД возникает по меньшей мере одно из осложнений ИБС: нестабильная стенокардия, ИМ, жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма; быстрое развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) [179]. По данным регистра ПРОГНОЗ-ИБС, за 7,3 года наблюдения 504 больных с подтвержденным диагнозом ИБС относительный риск развития первичной конечной точки (случаи смерти от всех причин, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий) при наличии СД повышался в 1,7 раза, а при наличии сочетания СД с артериальной гипертензией – в 2,4 раза [180].

Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2. СД является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин. Это было установлено в таких ставших классическими исследованиях, как Фрамингемское исследование, MRFIT и Paris Prospective Study. Риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности при СД в 2–5 раз превышает популяционный даже при отсутствии классических факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и курение. Увеличение числа неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на фоне СД объясняется накоплением прочих факторов риска, развитием поражения миокарда (диабетическая кардиомиопатия), макро- и микрососудистыми осложнениями диабета. СД значительно повышает сердечно-сосудистую заболеваемость: относительный риск ИБС возрастает в 2 раза, коронарной смерти – в 2,31 раза, нефатального ИМ – в 1,82 раза, ишемического инсульта – в 2,27 раза [181]. Все это указывает на наличие специфических, ассоциированных с СД факторов риска, требующих углубленного изучения и адекватной коррекции.

Основным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 является гипергликемия. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) сопровождается снижением риска специфических сосудистых осложнений СД. Наиболее значимым является исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), проведенное в 1982–1989 гг. с участием большой группы

пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД 1), в том числе подростков. Было показано улучшение гликемического контроля при переходе с традиционной на интенсивную схему инсулинотерапии, которое сопровождалось снижением риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений [182]. Исследование EDIC (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Study), явившееся продолжением исследования DCCT, продемонстрировало, что через 4 года после перевода всех пациентов на интенсифицированную схему инсулинотерапии на фоне достижения одинакового в обеих группах подростков гликемического контроля риск прогрессирования ретинопатии оставался ниже в группе, которая первоначально получила интенсивное лечение [183]. Этот феномен получил название «положительной метаболической памяти». Результаты этого исследования показали, что важно не только обеспечить снижение уровня глюкозы до целевого, но и не допустить гипогликемии, а также значительных колебаний уровня глюкозы в крови, поскольку все эти состояния инициируют в сосудах окислительный стресс, хроническое воспаление, дисфункцию эндотелия и играют важную роль в развитии диабетических осложнений [184].

Крупное клиническое исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) позволило определить наиболее значимые факторы риска возникновения ИБС и ее осложнений у больных СД 2. К ним относятся (в порядке убывания значимости): повышение уровня ХС ЛНП, АГ, курение, низкий уровень ХС ЛВП, повышение уровня HbA_{1c} [185]. Так, снижение уровня HbA_{1c} примерно на 1% у больных СД 2 привело к уменьшению частоты развития ИМ на 14%, а общей летальности – на 21%. Напротив, повышение данного показателя на 1% способствовало увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости на 18% [186].

Вместе с тем исследования ACCORD, ADVANCE, VADT, включавшие пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с длительно протекающим СД 2, не продемонстрировали преимуществ строгого контроля гликемии в отношении риска ССО у этой категории пациентов. Такой подход даже мог ухудшать прогноз этих пациентов, что определило в консенсусе ADA/EASD (2012) необходимость установления индивидуальных целевых значений гликемии у пациентов СД 2, особенно у тех из них, которые получают препараты, способные увеличивать частоту гипогликемий (ПСМ, инсулин).

Также показано, что при терапии СД 2 необходимо избегать высокой вариабельности уровня гликемии, которая может быть независимым предиктором усугубления коронарного атеросклероза и повышает вероятность развития желудочковых аритмий у пациентов с СД 2 [187].

Проблема высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 в полной мере отражена в текущих российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению сахарного диабета [188]. Оценка факторов риска, влияющих на развитие ИБС при СД, включает следующие пункты:

- семейный анамнез: наличие ИБС у родственника 1 линии женского пола моложе 65 лет или мужского пола моложе 55 лет;
- вес и перераспределение жира ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$), абдоминальное ожирение (окружность талии $\geq 94 \text{ см}$ у мужчин и $\geq 80 \text{ см}$ у женщин);
- уровень физической активности оценивается в настоящее время и в прошлом;
- дислипидемии, в том числе снижение уровня ХС ЛВП ($< 1,0 \text{ ммоль/л}$) и повышение уровня ТГ ($> 2,3 \text{ ммоль/л}$);
- курение табака на текущий момент, в прошлом и его интенсивность;
- альбуминурия, уровень креатинина плазмы, СКФ, анализ мочи на альбумин;
- возраст пациента на момент дебюта гипергликемии, наследственность по СД, сосудистые осложнения, уровень глюкозы плазмы натощак, уровень HbA1c [188].

Сочетание СД и АГ повышает риск развития ИБС в 2–4 раза, инсульта – в 2–3 раза, полной потери зрения – в 10–25 раз, уремии – в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз в сравнении с пациентами, не страдающими АГ [189]. При наличии АГ возможна стратификация общего сердечно-сосудистого риска: согласно рекомендациям ESH/ESC (2019), пациенты с СД и АГ имеют высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск [190]. При этом для дифференциальной оценки суммарного риска (высокий или очень высокий) у пациентов с СД рекомендуется учитывать наличие поражения органов-мишеней и/или прочих факторов риска [190]. Поскольку СД является «большим» фактором ССЗ, у этих пациентов оценка общего сердечно-сосудистого риска должна проводиться не реже 1 раза каждые 5 лет [191]. Шкала SCORE для стран с очень высоким риском является наиболее адаптированной для России моделью оценки риска сердечно-сосудистой смерти у лиц 40–65 лет без клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако все пациенты с СД 2 и часть пациентов с СД 1 относятся к группе лиц, для которых вычисление риска по шкале SCORE не производится, так как они исходно относятся к категории высокого или очень высокого риска и требуют немедленной коррекции факторов риска [191].

Дислипидемия и механизмы развития атеросклероза у пациентов с СД 2. Снижение чувствительности клеток к инсулину (инсулинорезистентность), возникающее у пациентов с СД 2, сопряжено с нарушениями липидного профиля, в том числе с выраженным повышением уровня липидов в крови после приема пищи (алиментарная гиперлипидемия) [192, 193]. Характерной для СД 2 является так называемая атерогенная триада:

1. Высокий уровень ТГ,
2. Низкий уровень ХС ЛВП,
3. Наличие мелких и более плотных частиц ЛНП.

Эти нарушения липидного профиля довольно устойчивы. На фоне изменения образа жизни и антигипергликемической терапии снижение уровня глюкозы сопровождается улучшением показателей ОХС и ХС ЛНП, но при этом, по разным данным, у 40–65% больных уровень ТГ будет сохраняться повышенным ($> 2,3$ ммоль/л) на фоне сниженного уровня ХС ЛВП (< 1 ммоль/л) [194, 195]. При этом важно отметить, что низкая концентрация ХС ЛВП является фактором резидуального риска – даже при достижении целевых уровней ХС ЛНП риск ССО у пациентов с ХС ЛВП $< 1,0$ ммоль/л остается на 64% выше, чем у пациентов с ХС ЛВП $\geq 1,4$ ммоль/л [196].

Развитие атерогенной триады при СД 2 происходит следующим образом. В норме после еды концентрация инсулина в крови достаточно высока для подавления эндогенной продукции ЛОНП и липолиза из жировой ткани за счет подавления активности гормон-чувствительной липазы. Антилиполитическое действие инсулина способствует сохранению ТГ в жировой ткани и препятствует повышению концентрации СЖК в крови. Инсулинорезистентность приводит к каскаду протекающих параллельно патологических процессов, интенсивность которых к тому же возрастает после приема пищи.

- Из тонкого кишечника в кровь поступает повышенное количество хиломикрон, содержащих аполипопротеид апоВ48.
- Из-за недостаточного ингибирования липаз вследствие повышенного высвобождения СЖК из жировой ткани и снижения их потребления мышцами, повышается концентрация СЖК в крови [197].
- При поступлении в печень избыток СЖК превращается в ТГ с последующим усиленным образованием ЛОНП и других частиц, содержащих апоВ100.
- При СД 2 активность липопротеидлипазы (ЛПЛ), отвечающей за расщепление богатых ТГ (ТГ-ЛП) хиломикрон и ЛОНП, снижена, что приводит к неполному расщеплению ТГ-ЛП с образованием ЖК и мелких плотных атерогенных ремнантов ЛП [198].
- Обмен ТГ на эфиры ХС между различными ЛП осуществляется посредством белка – переносчика эфиров ХС (СЕТР). В условиях снижения активности ЛПЛ время циркуляции в крови ЛП, насыщенных ТГ, возрастает, и равновесие обмена между ТГ и эфирами ХС нарушается в сторону большего насыщения ТГ как ЛНП, так и ЛВП [199].
- ЛВП, насыщенные ТГ, подвергаются ускоренному гидролизу печеночной липазой (ПЛ), в результате чего они становятся более мелкими и плотными (подклассы 3b, 3c), с меньшей протективной способностью и быстрым катаболизмом. В норме поддержание концентрации ЛВП в крови осуществляется путем их клубочковой фильтрации с последующей реабсорбцией эпителиальными клетками проксимальной части канальцев за счет комплекса кубилин-мегалин, распознающего *apoA1* и осуществляющего эндоцитоз

[200]. Однако диабетическая нефропатия при СД 2 обуславливает ухудшение фильтрационной функции почек, вследствие чего в канальцы попадает большее число ЛВП, прошедшее фильтрационный барьер из-за их меньшего размера. При этом уровень реабсорбции ЛВП также снижается, что обусловлено уменьшением экспрессии компонентов эндоцитарного аппарата канальцев [201]. В результате у больных СД 2 происходит повышенное выведение ЛВП с мочой, что сопровождается снижением их содержания в крови [202].

- ЛНП, насыщенные ТГ, также поступают в печень, где ТГ гидролизуются печеночной липазой (ПЛ), что приводит к образованию мелких плотных ЛНП-частиц. Поскольку такие ЛНП обеднены эфирами ХС, то уровень ХС ЛНП у больных диабетом может оказаться в пределах нормы даже при фактическом увеличении их количества и росте уровня апоВ. Кроме того, эти ЛНП значительно более атерогенны, что связано с их малыми размерами, позволяющими им легче проникать в сосудистую стенку через слой эндотелия. Повышенной проницаемости ЛНП в сосудистую стенку способствует также гипергликемия, поскольку гликозилированные ЛНП плохо распознаются рецепторами печени (Р-ЛНП) и медленнее выводятся из кровотока. Помимо этого, мелкие плотные ЛНП характеризуются повышенной окисляемостью (окЛНП), что усугубляется в условиях окислительного стресса, характерного для СД 2 [203].
- В интиме сосуда окЛНП приобретает способность связываться с скавенджер-рецепторами на поверхности макрофагов, которые в результате обогащения ХС превращаются в пенистые клетки. Также окЛНП усиливают процесс апоптоза гладкомышечных клеток (ГМК), уменьшая их содержание в составе атеросклеротической бляшки [204] (рис. 9).

Таким образом, при СД 2 создаются условия для быстрого формирования особого типа атеросклеротических бляшек – со сниженным содержанием ГМК, повышенным содержанием пенистых клеток и Т-лимфоцитов, большим эксцентрически расположенным липидным ядром под тонкой рыхлой фиброзной оболочкой. Разрывы таких нестабильных бляшек у больных СД 2 встречаются значительно чаще, чем у лиц без диабета. Этим объясняется развитие при СД 2 ранних и тяжелых осложнений ИБС даже при отсутствии значимых стенозов коронарных артерий.

Механизмы атерогенеза при СД не полностью объясняются наличием диабетической дислипидемии. Наиболее важными нелипидными факторами развития атеросклероза при СД являются:

- окислительный стресс вследствие гиперпродукции реактивных форм кислорода;
- усиление синтеза супероксид-аниона в результате глюкозозависимой активации протеинкиназ С митохондрий;
- накопление в стенках сосуда конечных гликозилированных продуктов обмена;

- повышенное образование эндотелина в условиях гиперинсулинемии;
- апоптоз гладкомышечных клеток в стенке сосуда.

Совокупное воздействие указанных факторов приводит к диффузной генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия, адгезии циркулирующих моноцитов к эндотелию и повышенной склонности к тромбообразованию [205, 206]. Больные с СД требуют особого внимания при проведении лечебных и профилактических мероприятий, которые должны быть направлены в равной степени на коррекцию гипергликемии и дислипидемии (гипертриглицеридемия, гипоальфа-липопротеидемия). Коррекция дислипидемий с помощью гиполипидемических препаратов у больных с СД 1 и 2 типа ведет к снижению частоты макро- и микро-сосудистых осложнений в равной мере [207].

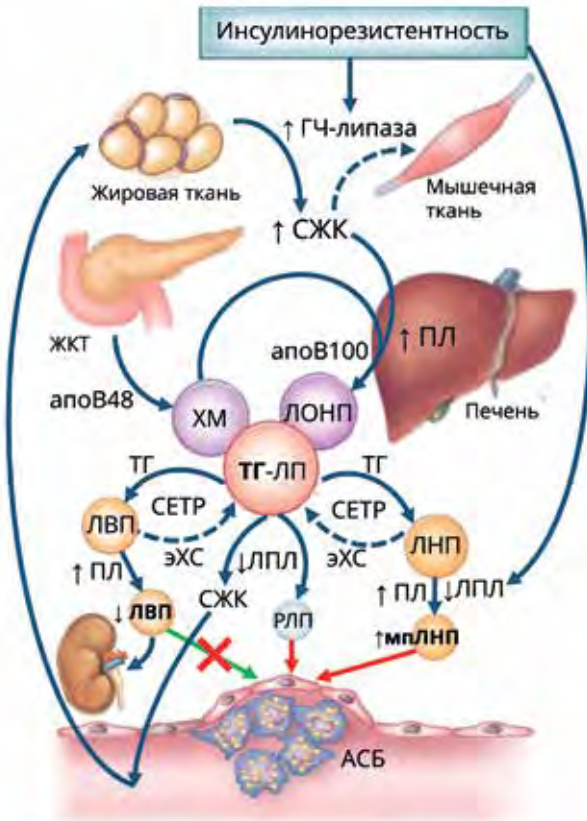


Рис. 9. Формирование атерогенной триады при СД 2

Абдоминальное ожирение. Ожирение диагностируется на основании оценки индекса массы тела (ИМТ, индекс Кетле), который рассчитывается по формуле:

$$I = \frac{m}{h^2};$$

(m – масса тела, кг, h – рост, м)

В соответствии с российскими рекомендациями ожирение I степени диагностируют при ИМТ = 30–34,9 кг/м², II степени – 35,5–39,9 кг/м², III степени > 40 кг/м². Абдоминальное (центральное) ожирение является самостоятельным, независимым фактором риска ССЗ, значение которого существенно возрастает при его сочетании с диабетом, гипертонией, гиперлипидемией.

Нарушения липидного обмена являются фактором риска, коррекция которого лежит в основе профилактики ССЗ. Само понятие «нарушение липидного обмена» или «дислипидемия» (ДЛП) включает широкий спектр нарушений липидного обмена. В настоящее время основное значение для оценки прогноза и эффективности лечения ДЛП придают уровням общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Также в оценке ССР имеет значение уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Этот показатель введен в последних Европейских и Российских рекомендациях в шкалу SCORE (табл. 5) [67].

Из других нарушений липидного обмена следует отметить важную роль повышенного уровня триглицеридов (ТГ) в развитии атеросклероза, в частности при СД и метаболическом синдроме (МС). Гипертриглицеридемия может быть первичной (рис. 10) и вторичной. Причиной вторичной гипертриглицеридемии являются сахарный диабет, ХПН, метаболический синдром, алкоголизм, миеломная болезнь, лимфома, системная красная волчанка, антиретровирусная терапия.

Кроме этого, в качестве факторов риска рассматриваются и другие биохимические маркеры: высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), липопротеид-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2), апопротеид А1 (апоА1), аполипопротеид В (апоВ), Лп(а).

Таблица 5. Факторы риска развития атеросклероза [67]

Факторы риска		Класс	Уровень доказанности
Возраст	Мужчины >40 лет, женщины >50 лет или с ранней менопаузой	I	C
Курение	Вне зависимости от количества	I	C
Артериальная гипертония	АД \geq 140/90 мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов	I	C
Сахарный диабет II типа	Глюкоза натощак: капиллярная кровь – \geq 6,1 ммоль/л, венозная кровь – \geq 7,0 ммоль/л	I	C
Раннее начало ИБС, цереброваскулярных заболеваний, атеросклеротических заболеваний периферических сосудов у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	ИМ или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 60 лет	I	C
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	IIa, IIb и III типы	I	C
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин \geq 94 см, у женщин \geq 80 см. ИМТ > 30 кг/м ²	I	C
Хроническое заболевание почек	ХПН со снижением СКФ < 60 мл/мин	I	C

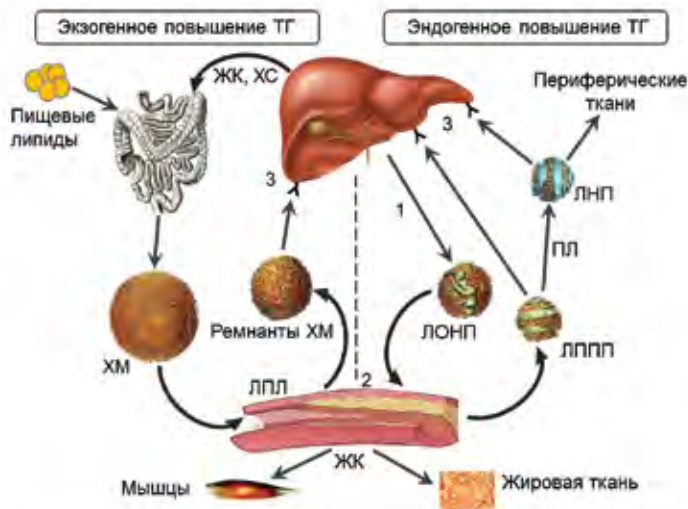


Рис. 10. Механизмы первичной гипертриглицеридемии. 1. Гиперпродукция ЛОНП. 2. Дефект гидролиза ТГ. 3. Дефект клиренса ремнантов ТГ в печени (адаптировано из: J. Sharpan, 2014). ЛПЛ – липопротеидлипаза. ПЛ – печеночная липаза

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Выявление факторов риска (ФР) имеет важное значение, поскольку дает возможность определить вероятность развития или прогрессирования болезни в течение ближайших 10 лет у конкретного больного. В странах Европы для оценки сердечно-сосудистого риска и развития смертельного исхода от ССЗ применяется шкала SCORE (англ.: Systematic COronary Risk Evaluation). Она учитывает такие параметры, как пол, возраст, статус курения, систолическое АД, уровень общего ХС. Шкалы SCORE различаются для стран с высокой и низкой сердечно-сосудистой смертностью. Для жителей РФ необходимо использовать шкалу для стран с высоким риском. Шкала SCORE позволяет оценить примерный риск смертельного исхода от ССЗ в течение ближайших 10 лет. В соответствии с последними изменениями, внесенными в Европейские рекомендации по коррекции дислипидемий, шкала SCORE позволяет оценить не только вероятность смерти от ССЗ, но также и риск развития ИБС, который у мужчин примерно в 3 раза, а у женщин в 4 раза выше, чем риск сердечно-сосудистой смерти. Эти изменения сделаны с целью возможности сопоставления оценки риска по шкале SCORE с другими международными шкалами и прежде всего с Фрамингемской шкалой, в которой оценивается риск развития ИБС в течение ближайших 10 лет. Следовательно, риск, оцениваемый

в 5% смертельного исхода по шкале SCORE, трансформируется в риск развития ИБС путем умножения на 3 для мужчин и на 4 для женщин, что составит 15% и 20% соответственно [67].

Шкала SCORE предназначена для стратификации ССР у лиц без клинических проявлений атеросклероза. У больных с клиническими проявлениями атеросклероза, при наличии признаков бессимптомного атеросклероза (по данным инструментальных методов обследования), у лиц с подтвержденным ССЗ (например, ИМ, инсульт в анамнезе), с СД 2 типа или 1 типа с микроальбуминурией, с семейной гиперлипидемией, с тяжелой АГ, с ХПН оценку риска по шкале SCORE проводить не следует, поскольку такие больные автоматически относятся к группе очень высокого и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и требуют интенсивной терапии, направленной на коррекцию ФР [208]. При наличии СД 2 шкалу можно использовать, но полученные значения надо умножить на 3 для мужчин и на 5 для женщин. Наличие дополнительных ФР увеличивает общий ССР (например, низкий уровень ХС ЛВП). Ниже приведена шкала SCORE без учета концентрации ХС ЛВП (рис. 11), дополнительные данные доступны в полнотекстовой версии рекомендаций ESC/EAS [168].

В рекомендациях также вводится шкала относительного риска, которая позволяет получить представление о риске у лиц молодого возраста с низким абсолютным риском по шкале SCORE [168]. Согласно ей, риск ССЗ у курящего пациента с высоким уровнем АД и ОХС в 12 раз выше, чем у некурящего с нормальными уровнями АД и ОХС. Оценка относительного риска полезна в первую очередь для пациентов, не достигших 40 лет, а именно с целью их мотивации выполнять назначения врача по изменению образа жизни и медикаментозной терапии.

Недооценка риска ССЗ при использовании шкалы SCORE вероятна в следующих случаях.

1. Социально незащищенные слои населения.
2. Наличие ожирения.
3. Низкий уровень ХС ЛВП или *apoA1*, повышенный уровень ТГ, фибриногена, гомоцистеина, апоВ и Лп(а), семейная гиперхолестеринемия (СГХС) или повышенный уровень вЧСРБ.
4. Бессимптомные пациенты с доклиническими признаками атеросклероза, например с наличием атеросклеротической бляшки при дуплексном сканировании брахиоцефальных и сонных артерий.
5. Сниженная функция почек.
6. Семейный анамнез раннего начала ССЗ (у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет) увеличивает риск в 1,7 раза у женщин и в 2 раза у мужчин.

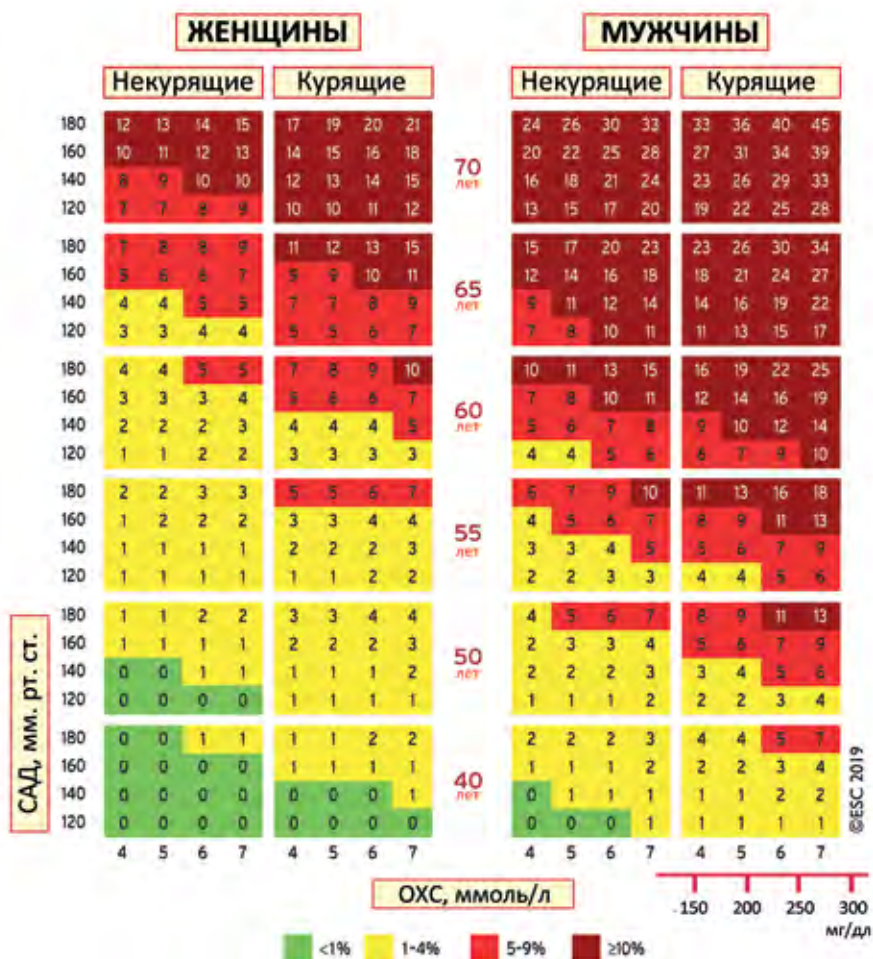


Рис. 11. Шкала SCORE (риск сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет) для стран с высоким уровнем смертности от ССЗ (включая Россию) на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровень систолического АД и ОХС, уровень ХС ЛВП не учитывается. По сравнению с предыдущей версией (2016) внесены следующие коррективы: диапазон возраста расширен до 70 лет, учтено взаимодействие между возрастом и каждым из остальных факторов риска, что снизило переоценку риска у пожилых пациентов по сравнению с оригинальной шкалой SCORE, удален уровень ОХС 8 ммоль/л, поскольку такие пациенты в любом случае требуют дополнительного обследования

С другой стороны, риск ССЗ может быть ниже установленного по шкале SCORE в случае очень высокого уровня ХС ЛВП либо при наличии долгожителей в семье. К недостаткам шкалы SCORE можно отнести возрастные ограничения, отсутствие включения субклинического атеросклероза периферических артерий в стратификацию риска, учет других факторов риска (наследственность, СГХС, Лп(а)) [209]. В шкале SCORE имеется деление пациентов только на курящих и некурящих, поэтому не до конца ясно, как оценивать риск при прекращении пациентом курения, каким образом учитывать длительность и интенсивность курения.

КАТЕГОРИИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Оценка категории риска важна для выработки оптимальной тактики ведения и наблюдения пациента, для использования эффективных немедикаментозных и медикаментозных методов в профилактике и лечении. В соответствии с европейскими (ESC/EAS 2019) и российскими (НОА, 2019) рекомендациями по коррекции дислипидемии выделяют 4 категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий [67, 168, 210, 211].

Категория очень высокого риска

- Документированное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (АССЗ, ASCVD), установленное клинически и/или по результатам диагностических исследований. АССЗ включают перенесенный ОКС, стабильную стенокардию, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий. АССЗ по данным исследований включает выявление значимой АСБ (стеноз > 50%) в коронарных (по данным инвазивной КАГ или КТ-коронарографии) или сонных артериях (по данным дуплексного сканирования).
- СД с поражением органов-мишеней (а именно – микроальбуминурией, ретинопатией или нейропатией) или наличием трех или более ФР, а также СД 1 с ранним началом и длительностью > 20 лет.
- Пациенты с выраженной ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73м²).
- Пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE ≥ 10%.
- Пациенты с СГХС с наличием хотя бы одного ФР (и тем более с наличием АССЗ).

Категория высокого риска

- Пациенты с одним выраженным ФР, в частности с уровнем ОХС > 8 ммоль/л и/или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л или с уровнем АД ≥ 180/110 мм. рт. ст.
- Пациенты с СГХС без ФР.
- Пациенты с СД 1 или 2 длительностью > 10 лет или с наличием ФР без поражения органов-мишеней.
- Пациенты с умеренным течением ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73м²).

- Пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE 5–9%.

Категория умеренного риска

- Молодые пациенты (СД 1 – < 35 лет, СД 2 – < 50 лет) с длительностью течения диагностированного СД < 10 лет и без ФР.
- Пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE 1–4%.

Большинство людей среднего возраста в популяции относится именно к этой группе. У них чаще всего происходит либо недооценка, либо переоценка категории риска, и шкала SCORE далеко не всегда помогает правильно определить уровень риска. При оценке риска в этой группе целесообразно учитывать дополнительные факторы, такие как отягощенная наследственность по ССЗ, абдоминальный тип ожирения, низкий уровень ХС ЛВП, повышенные уровни ТГ, вЧСРБ, Лп(а), апоВ. В сомнительных случаях для выявления атеросклероза, протекающего без клинических проявлений, показано проведение таких инструментальных методов обследования, как дуплексное сканирование сонных артерий, ЭхоКГ.

Категория низкого риска

- Пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE 0%.

Это, как правило, лица молодого возраста без отягощенной наследственности. В большинстве случаев они не нуждаются в проведении специальных методов обследования.

ЭКСТРЕМАЛЬНЫЙ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Как известно, категория очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний включает достаточно обширную категорию пациентов, среди которых имеются пациенты с наличием нескольких патологий, каждая из которых попадает под данную категорию [67]. Несомненно, что их сочетание значительно увеличивает риск развития осложнений. К очень высокой категории риска можно отнести как пациента с ИБС, так и больного, у которого имеется сочетание ИБС с СД 2 и с недостаточностью кровообращения. Однако сердечно-сосудистый риск во втором случае несомненно значительно выше. Сочетание СД 2 с сердечно-сосудистым заболеванием значительно ухудшает прогноз. В связи с этим в последнее время в лечении СД 2 происходит переход от «глюкоцентрического» подхода к более глобальной тактике, ставящей основной целью снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений [188]. Приобретают важность не столько абсолютные уровни глюкозы плазмы натощак и уровня HbA1c, сколько безопасность используемых в конкретном случае препаратов и их способность снижать частоту ССО. В 2017 г. Национальным обществом по изучению атеросклероза (НОА) предложены более

жесткие целевые уровни ХС ЛНП. У больных очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП должен быть 1,4 ммоль/л или ниже [67].

С учетом имеющихся российских рекомендаций по коррекции нарушений липидного обмена и на основании ряда клинических исследований, описанных ниже, целесообразно следующее определение экстремального риска для российской популяции:

Экстремальный риск

- Сердечно-сосудистое осложнение (ОКС, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт) у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием, вызванным атеросклерозом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию (статины в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом) и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л.
- Сердечно-сосудистое осложнение (ОКС, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт) у мужчин моложе 55 лет или у женщины моложе 65 лет.
- Сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом (АССЗ, в том числе: ИБС, стенокардия 3–4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий ног, каротидная эндартериозэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование), с СД 2 [212].

При этом к сердечно-сосудистым заболеваниям, вызванным атеросклерозом, следует относить ишемическую болезнь сердца, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемию нижних конечностей. Таким образом, с введением категории экстремального риска классификация категорий риска ССО приобретает следующий вид (табл. 6).

Таблица 6. Категории ССРс учетом категории экстремального риска

Риск	ЦУ ХС ЛНП (ммоль/л)
Экстремальный	$\leq 1,4$; оптимально $\leq 1,0$
Очень высокий	$\leq 1,4$
Высокий	$\leq 1,8$
Умеренный	$\leq 2,6$
Низкий	$\leq 3,0$

Как видно из таблицы, у пациентов экстремального риска требуется достигать целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л. Однако имеются основания полагать, что ЦУ ХС ЛНП $\leq 1,0$ ммоль/л будет более предпочтительным. В настоящий момент доказательная база по более низкому целевому уровню ХС ЛНП только формируется, что не позволяет рекомендовать его в качестве обязательного.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

КУХАРЧУК В. В., СЕРГИЕНКО И. В.

При обследовании пациента следует придерживаться основных принципов пропедевтики. Во время сбора анамнеза выясняют наличие признаков ИБС, СД, атеросклероза периферических артерий, семейной гиперхолестеринемии (СГХС), МС, ожирения, хронических заболеваний почек. При сборе семейного анамнеза особое внимание уделяют раннему проявлению ССЗ у родственников [67].

При осмотре больного необходимо обратить внимание на веки, на которых у лиц с дислипидемией можно увидеть ксантелазмы – плоские или слегка возвышающиеся над кожей образования желтого или оранжевого цвета. При осмотре глаз вокруг радужной оболочки можно наблюдать липидную дугу беловато-сероватого цвета. Это характерный признак гиперлипидемии, в особенности если он встречается у лиц моложе 60 лет (рис. 12).



Рис. 12. Внешний осмотр пациента с СГХС. А. Ксантелазмы век. Б. Утолщение ахилловых сухожилий. В. Ксантомы. Г. Липоидная дуга роговицы

Очень важно обратить внимание на разгибательные поверхности кистей, локтей, коленей, а также на ахилловы сухожилия. У больных с наследственными нарушениями липидного обмена на этих участках тела можно обнаружить ксантомы

(см. рис. 12). Выделяют кожные (туберозные), сухожильные и эруптивные ксантомы. Наличие ксантом ахилловых сухожилий является патогномоничным признаком СГХС, а эруптивные ксантомы встречаются у больных с выраженной гипертриглицеридемией. В целом наличие ксантом свидетельствует в пользу наследственных нарушений липидного обмена. У таких больных ИБС может развиваться в возрасте 30–40 лет, а иногда и в более молодом возрасте.

При аускультации области сердца нередко выслушивается грубый систолический шум с наибольшей интенсивностью в области проекции аортального клапана. Этот шум обусловлен формирующимся стенозом устья аорты и уплотнением стенок аорты. При выслушивании других сосудистых областей иногда можно услышать шумы в области шеи (атеросклероз сонных артерий), в проекции брюшной аорты.

Дислипидемии и АГ – наиболее значимые факторы риска развития ИБС и наиболее ранние проявления нарушений метаболизма у больных СД 2. К особенностям течения ИБС на фоне СД относится ее раннее возникновение, характерно многососудистое поражение и высокая частота атипичных и безболевых форм заболевания, что определяется не только недостаточной компенсацией углеводного обмена, но и продолжительностью диабета.

Безболевая ишемия миокарда (ББИМ), затрудняющая своевременную диагностику ИБС, в целом встречается у 2–5% населения, а у практически здоровых лиц, но имеющих факторы риска ИБС – в 15–20% случаев. У больных ИБС с СД немая ишемия миокарда наблюдается в 2–7 раз чаще, чем без СД, и диагностируется у 20–35% пациентов. ББИМ обусловлена развитием кардиоваскулярной формы автономной нейропатии, десимпатизацией миокарда, которая проявляется сниженным болевым ответом на происходящие в миокарде патологические процессы. Во время «немой» ишемии больные не испытывают болевых ощущений или же возникают неспецифические симптомы: частое сердцебиение, одышка, слабость, выраженная и резкая утомляемость при нагрузке, головокружение, тошнота, усиленное потоотделение. Такие симптомы часто ошибочно трактуются как проявление гипогликемического состояния, а диагностика ограничивается проведением экспресс-анализа уровня глюкозы в крови. Очевидно, что недостаточный объем диагностических мероприятий у этих пациентов приводит к более позднему обнаружению заболевания, часто уже на стадии тяжелых осложнений в виде внезапной смерти или ХСН.

По данным исследования CODE-2, диабетические осложнения имеются у 59% больных СД 2, причем у 23% одновременно выявлялось два, а у 3% – три осложнения СД [213]. Особенности патогенеза ИБС у больных СД 2 отражаются в клинической картине заболевания, а большинство неблагоприятных эффектов СД реализуется через воздействие на сердечно-сосудистую систему. Кардиоваскулярная патология была обнаружена у 43%, признаки цереброваскулярных заболеваний – у 12% пациентов с СД 2. Также установлено, что у лиц с диагностированным СД 2

риск развития сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше, чем при его отсутствии. У больных СД 2 снижены вазодилатационный резерв и фибринолитическая активность на фоне повышенной агрегационной способности тромбоцитов. Кроме того, выявляются значительные изменения эритроцитарного гемостаза (повышенная агрегация, агглютинация эритроцитов, увеличение плотности мазка крови), коррелирующие с тяжестью заболевания и нарушениями липидного обмена.

Формирование нестабильных атеросклеротических бляшек, характерных для СД, ведет к повышенному риску развития ССЗ, в том числе острого коронарного синдрома. ИБС на фоне СД значительно чаще осложняется нестабильной стенокардией, ИМ, угрожающими нарушениями ритма сердца. Течение ИМ у пациентов с СД 2 более тяжелое, с большей вероятностью повторного инфаркта и развития недостаточности кровообращения. При этом, как было указано выше, снижение болевой чувствительности миокарда к острому повреждению приводит к более позднему обращению пациента, что влечет ухудшение прогноза. Известно, что ИМ при СД, особенно у пожилых больных, связан с высокой летальностью на госпитальном этапе. У пациентов с острым ИМ повышенная летальность ассоциирована с гликемией на этапе госпитализации $> 8,0$ ммоль/л. При гликемии $\geq 11,0$ ммоль/л значительно возрастает частота таких осложнений, как отек легких, фибрилляция желудочков, резко возрастает летальность. У больных СД 2, перенесших АКШ, высокая вариабельность гликемии связана с риском послеоперационных осложнений. Однако гипогликемия ($< 4,5$ ммоль/л) и высокая ее вариабельность у пациентов с СД в течение года после перенесенного ИМ также значительно увеличивают риск неблагоприятных осложнений.

Дислипидемия характеризуется многообразием клинических проявлений – от их полного отсутствия до классических признаков с наличием ксантом и сосудистых шумов. Врачу необходимо при сборе анамнеза уточнить, не было ли случаев раннего развития ИБС (равно как и любых ее проявлений) у ближайших родственников пациента – отца, матери, братьев, сестер; расспросить о наиболее значимых факторах риска ИБС – артериальной гипертензии, курении, сахарном диабете, ожирении, малоподвижном образе жизни. Также необходимо помнить, что атеросклероз и его осложнения развиваются чаще и раньше у лиц мужского пола.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

СЕРГИЕНКО И. В., КУХАРЧУК В. В.

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ

Оценка липидного профиля наиболее важна при обследовании пациентов с атеросклерозом или подозрением на его наличие. Следует обратить внимание на то, что дислипидемия отражает лишь вероятность развития или прогрессирования атеросклероза, являясь одним из факторов риска его развития. Кроме того, патологические изменения липидного спектра являются основанием для назначения соответствующей диеты и терапии. Для каждой категории риска существуют целевые уровни холестерина ЛНП как главного атерогенного фактора. Мониторинг показателей липидного профиля и достижение целевых уровней липидов позволяет во многих случаях остановить прогрессирование атеросклероза и стабилизировать состояние пациента. В таблице 7 представлены рекомендуемые целевые уровни ХС ЛНП в зависимости от категории риска пациента [67].

Таблица 7. Целевой уровень ХС ЛНП* в зависимости от категории риска

Категория риска	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л	Уровень ХС ЛНП (ммоль/л) до начала медикаментозной терапии
Очень высокий	<1,4	>1,4
Высокий	<1,8	>1,8
Умеренный	<2,6	>3,5
Низкий	<3,0	>4,5

* В лабораторной практике ХС ЛНП обычно рассчитывается по формуле Фридвальда:

$ХС\ ЛНП = ОХС - (ХС\ ЛВП + ТГ/2,2)$ (при определении показателей в ммоль/л);

$ХС\ ЛНП = ОХС - (ХС\ ЛВП + ТГ/5)$ (при определении показателей в мг/дл).

У больных, относящихся к категории очень высокого риска, уровень ХС ЛНП не должен превышать 1,4 ммоль/л. Именно при таком значении уровня ХС ЛНП у этой категории больных риск развития сердечно-сосудистых осложнений сводится к минимуму. У пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛНП составляет 1,8 ммоль/л. Если же целевой уровень превышает это значение, несмотря на выполнение рекомендаций по соблюдению диеты, прекращению курения, коррекции веса и других факторов риска, то в этих случаях терапия гиполипидемическими препаратами (в первую очередь статинами) является необходимой [168].

У лиц, относящихся к категории умеренного риска, оптимальным целевым уровнем считается значение ХС ЛНП 2,6 ммоль/л. В этой группе для коррекции дислипидемии в основном ограничиваются диетическими мероприятиями и другими методами немедикаментозного лечения (прекращение курения, повышение уровня физической активности). Обычно лечащий врач принимает решение о назначении лекарственного средства с учетом характера дислипидемии, если он считает, что немедикаментозная терапия не позволяет достичь намеченного целевого уровня.

У лиц низкого риска оптимальный целевой уровень ХС ЛНП составляет 3,0 ммоль/л, что в подавляющем большинстве случаев не требует назначения лекарственных средств и акцент делается в первую очередь на соблюдении здорового образа жизни.

Уровень ХС, не связанного с ЛВП (ХС – ХС ЛВП) рекомендуется определять у лиц с уровнем ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л. Дело в том, что при гипертриглицеридемии количество частиц, богатых триглицеридами (ХМ, ЛОНП и ЛПП), существенно возрастает, следовательно, увеличивается количество ХС, содержащегося в этих частицах. Формула Фридвальда в таких случаях уже не отражает реальное количество атерогенного ХС. В настоящее время показатель ХС не-ЛВП (поп HDL-C), рекомендуется использовать в качестве целевого уровня у больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом, поскольку именно у них чаще встречаются гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС ЛВП. Целевое значение показателя ХС не-ЛВП для соответствующих категорий риска вычисляется путем прибавления к целевому уровню ХС ЛНП 0,8 ммоль/л [67].

Важно отметить, что у пациентов с СД 2 значимую роль играет инсулинорезистентность и ассоциированная с ней гиперинсулинемия, которая оказывает прямое атерогенное действие на сосудистую стенку, индуцирует активацию свертывающей системы крови и снижение фибринолитической активности. Следствием этого становится развитие дислипидемии, характерной особенностью которой оказывается высокий уровень ТГ. У пациентов с СД или высоким риском его развития нормализация липидного профиля не только значительно снижает вероятность ССО, но и способна уменьшать риск специфических диабетических микроангиопатий [214]. Поэтому лабораторная диагностика дислипидемии при СД 2 может представлять определенные сложности, поскольку высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС ЛВП приводят к искажению оценки уровня ХС ЛНП, рассчитанного по формуле Фридвальда. При уровне ТГ $\geq 4,5$ ммоль/л, вычисление уровня ХС ЛНП по этой формуле является некорректным, и требуется прямое определение уровня ХС ЛНП. Альтернативным решением может быть определение уровня ХС, не связанного с ЛВП (ХС не-ЛВП), однако в текущие рекомендации Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) этот подход не включен в связи с его малой распространенностью в РФ [67].

Концентрация **апопротеида апоВ100** более точно, чем уровень ХС ЛНП, отражает содержание атерогенных частиц в плазме крови и, следовательно, может быть более достоверным показателем дислипидемии при оценке сердечно-сосудистого риска. Кроме того, этот показатель менее подвержен погрешностям лабораторного измерения. У больных очень высокого риска уровень апоВ выше 80 мг/дл говорит о недостаточной эффективности проводимой липидснижающей терапии. Для всех остальных категорий риска уровень апоВ выше 100 мг/дл также свидетельствует в пользу более высокой вероятности развития осложнений. Однако, сложная и затратная методика определения этого параметра существенно ограничивает его применение в повседневной клинической практике.

Уровень **липопротеида (а)** свыше 50 мг/дл свидетельствует в пользу высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и требует более интенсивной липидснижающей терапии даже при нормальных значениях ХС ЛНП или ХС не-ЛВП. Если же уровень Лп(а) превышает 50 мг/дл и у пациентов имеются клинические проявления атеросклероза, то целесообразно дополнительно к базовой терапии назначить специфическую терапию никотиновой кислотой (2–4 г/сут), а в случаях очень высокой концентрации Лп(а) (> 100 мг/дл) начать проведение специфической иммуносорбции.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

При лечении больных с атеросклерозом, вероятно, важнее учитывать состояние АСБ, ее структуру, стабильность, а не степень сужения артерии. При наличии стабильных АСБ с постепенным ростом включаются адаптивные защитные механизмы, в частности ремоделирование сосуда, рост коллатералей. В то же время разрыв покрышки нестабильной АСБ может привести к серьезным осложнениям и даже к смерти больного. Известно, что в дестабилизации АСБ важную роль играют факторы, провоцирующие воспаление в сосудистой стенке [215, 216]. К таким факторам в первую очередь относятся С-реактивный белок, липопротеид-ассоциированная фосфолипаза А2, интерлейкины и ряд других биологически активных веществ.

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК

Патогенетическая роль С-реактивного белка (СРБ) в нестабильности АСБ хорошо известна [217]. Показано, что более высокая концентрация СРБ имеет тесную корреляцию с наличием фиброатером с тонкой капсулой. Изначально СРБ рассматривался как маркер атеросклеротического процесса, однако позднее были получены данные, позволяющие предположить, что СРБ может иметь прямое провоспалительное действие и способствовать как дестабилизации АСБ, так и ее росту. Среди возможных эффектов СРБ: активация и привлечение циркулирующих

моноцитов, подавление активности NO-синтазы, потенцирование эндотелиальной дисфункции, индукция протромботического состояния, повышение выброса цитокинов, активация системы комплемента, участие в ремоделировании внеклеточного матрикса [218]. Вместе с тем результаты, полученные в экспериментальных исследованиях проатерогенного действия СРБ, противоречивы. Однако в клинических исследованиях было убедительно показано, что СРБ является предиктором риска развития сердечно-сосудистых осложнений как у практически здоровых лиц, так и у пациентов со стенокардией, ОКС, перенесенным ИМ, метаболическим синдромом [219]. Уровень высокочувствительного СРБ > 2 мг/л считается независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом, и диктует назначение липидкорректирующей терапии статинами, которые обладают противовоспалительным действием, снижая концентрацию СРБ. Вместе с тем еще нет достаточно аргументированных данных, чтобы считать СРБ терапевтической мишенью, и в Российских рекомендациях по коррекции дислипидемии (2017) обозначается его желаемый уровень (< 2 мг/дл), при котором воспаление в сосудистой стенке скорее всего отсутствует.

ЛИПОПРОТЕИД-АССОЦИИРОВАННАЯ ФОСФОЛИПАЗА А2

Липопротеид-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2) интенсивно изучается в последние годы в качестве маркера нестабильности АСБ [220]. Этот энзим относится к семейству фосфолипаз А2 и продуцируется моноцитами, тучными клетками, клетками Купфера и Т-лимфоцитами. В плазме 80% Лп-ФЛА2 связано с ЛНП, остальные 20% – с липопротеидами высокой плотности (ЛВП) и липопротеидами очень низкой плотности (ЛОНП) [220]. Лп-ФЛА2 гидролизует фосфолипиды в оКЛНП, реакция сопровождается образованием лизофосфатидилхолина, который является медиатором воспаления и проатерогенным фактором [221]. Лизофосфатидилхолин – сильный хемоаттрактант для макрофагов и Т-лимфоцитов, он индуцирует миграцию ГМК, нарушает функцию эндотелия и стимулирует экспрессию молекул адгезии и цитокинов [221].

В исследованиях на кроликах и мышах с экспериментальным атеросклерозом наблюдали повышение концентрации Лп-ФЛА2 в плазме крови и активацию воспалительного процесса [222–224]. Опубликовано множество работ, в которых оценивалась концентрация Лп-ФЛА2 у больных с различными ССЗ. Практически во всех исследованиях повышенный уровень Лп-ФЛА2 ассоциировался с высоким риском смерти от ССЗ. Эта связь менялась в зависимости от возраста и особенно четко прослеживалась у пациентов моложе 80 лет [225, 226]. Анализ взаимосвязи содержания в крови Лп-ФЛА2 с коронарным и аортальным атеросклерозом у 2171 пациента в исследовании Dallas Heart Study показал, что уровень Лп-ФЛА2 (но не ее активность) был выше вне зависимости от пола у пациентов с кальцинозом коронарных артерий. Уровень и активность Лп-ФЛА2 были выше у женщин

с атеросклерозом аорты, у мужчин уровень Лп-ФЛА2 умеренно ассоциировался с кальцинозом коронарных артерий. Результаты исследования позволили предположить, что Лп-ФЛА2 не столько стимулировала процесс атерогенеза, сколько способствовала дестабилизации АСБ [227].

Проведено исследование связи концентрации Лп-ФЛА2 и ишемического инсульта у пожилых женщин. Повышенное содержание Лп-ФЛА2 ассоциировалось с риском развития ишемического инсульта независимо от уровня СРБ и традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. При этом вероятность развития ишемического инсульта была максимальной у женщин, имевших повышенный уровень как Лп-ФЛА2, так и СРБ [228].

В исследовании NOBIS-II наблюдали 429 пациентов с ОКС. В течение 7 часов от появления симптомов у них определяли в крови уровень биомаркеров: тропонина I, NT-проBNP и Лп-ФЛА2. Затем в течение последующих 42 дней изучали связь уровней этих биомаркеров с развитием осложнений. Все три биомаркера рассматривались как потенциальные предикторы развития ССО. Повышенная концентрация вЧСРБ не имела прогностической значимости. У 56 пациентов с отрицательным тестом на тропонин, но с повышенными уровнями NT-проBNP и Лп-ФЛА2, частота ССО была достоверно выше, чем у пациентов с нормальными значениями этих показателей [229].

В 2007 г. опубликован метаанализ 119 исследований с Лп-ФЛА2 [230]. Многофакторный анализ традиционных факторов риска (пол, возраст, курение, систолическое АД, СД, ИМТ, уровни ХС ЛНП, ХС ЛВП, СРБ) показал достоверную связь между уровнем Лп-ФЛА2 и риском развития ИБС. Однако результаты другого крупного исследования (Ballantyne et al., 2004) не выявили корреляции уровня Лп-ФЛА2 с риском развития сердечно-сосудистых осложнений, за исключением лиц с низким уровнем ХС ЛНП ($< 3,4$ ммоль/л), у которых такая корреляция имела место [231].

Таким образом, уровень Лп-ФЛА2 позволяет получить дополнительную информацию при оценке риска ССО. Тем не менее в различных рекомендациях по профилактике ССЗ определение Лп-ФЛА2 в широкой клинической практике не считается необходимым. Разочаровывающими оказались и результаты клинических исследований по медикаментозному подавлению активности Лп-ФЛА2 (препарат дарапладиб): ожидаемого снижения ССО исследователи не получили [232].

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ

ИЛ-6 – воспалительный цитокин, стимулирующий секрецию макрофагами моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), пролиферацию ГМК и активность эндотелиальных клеток, что сопровождается повышенной экспрессией ICAM-1 [233]. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует эндотелиальные клетки, что приводит к повышенной экспрессии ICAM-1 на их поверхности [233]. В АСБ обнаружено

высокое содержание ИЛ-6, при этом в нестабильных АСБ содержание ИЛ-6 было выше, чем в стабильных [234]. Прогностическое значение повышенной концентрации ИЛ-6 было изучено в различных клинических и эпидемиологических исследованиях. У пациентов с нестабильной стенокардией повышенный уровень ИЛ-6 через 48 часов после поступления ассоциировался с повышенной госпитальной заболеваемостью и смертностью [235]. В исследовании FRISC-II было показано, что у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и с высоким уровнем ИЛ-6 наилучший результат достигается при проведении раннего инвазивного вмешательства на коронарных артериях [236]. В ряде проспективных исследований было показано, что исходные уровни ИЛ-6 являются сильным предиктором потенциальных сердечно-сосудистых осложнений у практически здоровых лиц [237, 238]. Несмотря на эти результаты, у исследователей не сложилось определенного мнения в отношении включения показателя ИЛ-6 в систему стратификации риска.

Данные о возможности использования интерлейкина-18 (ИЛ-18) в качестве биомаркера у пациентов с ИБС также противоречивы. Результаты проспективного клинического исследования, проведенного с участием 1229 пациентов с ИБС, показали, что исходно повышенный уровень ИЛ-18 явился независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти за 3,9 года наблюдения. Однако при оценке через 5,9 года концентрация ИЛ-18 не имела прогностического значения [239]. Повышенный уровень ИЛ-18 не показал убедительной прогностической значимости в возникновении сердечно-сосудистых событий у практически здоровых лиц, по данным двух клинических исследований PRIME и MONICA/KORA Augsburg [240, 241]. В настоящее время ИЛ-18 можно рассматривать в качестве дополнительного предиктора сердечно-сосудистых осложнений у пациентов категории умеренного риска по шкале SCORE.

ДРУГИЕ БИОМАРКЕРЫ

Использование уровня **миелопероксидазы** (МПО) как прогностического маркера ССО было показано у больных с ОКС. В исследовании CAPTURE (c7E3 Fab Anti-Platelet Therapy in Unstable Refractory Angina), в котором участвовали 1090 больных с ОКС, высокий уровень МПО свидетельствовал о развитии ССО [242]. Среди пациентов с болью в грудной клетке повышенный уровень МПО при поступлении говорил в пользу острого ИМ [243]. Тем не менее этих данных недостаточно, чтобы относить МПО к маркерам значимого сердечно-сосудистого риска.

Матриксные металлопротеиназы в высокой степени экспрессируются в зонах АСБ, богатых макрофагами, особенно в плечевой зоне капсулы [244], что может способствовать ослаблению фиброзной капсулы и последующей дестабилизации атеросклеротического дефекта. Несколько перекрестных исследований

продемонстрировали значительно повышенные концентрации ММП у пациентов с ОКС по сравнению со здоровыми добровольцами [245]. Тем не менее на данный момент только одно проспективное исследование, проведенное с участием 1227 пациентов с ИБС, показало, что исходно повышенные концентрации ММП-9 ассоциируются с риском сердечно-сосудистой смерти [246]. Таким образом, ММП несомненно играют важную роль в дестабилизации АСБ, однако требуются дальнейшие исследования, чтобы доказать или опровергнуть их клиническую пригодность в качестве одного из маркеров сердечно-сосудистого риска. В таблице 8 представлены показатели липидного профиля, которые требуется измерять.

Таблица 8. Уровни доказанности определения показателей липидного профиля у больных с атеросклерозом [168]

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности
ОХС рекомендуется для оценки общего риска ССО в системе SCORE	I	C
ХС ЛВП рекомендуется для дополнительной оценки риска ССО в системе SCORE	I	C
ХС ЛНП – главный показатель оценки риска ССО	I	C
ТГ – часть рутинного процесса оценки липидного профиля	I	C
ХС не-ЛВП и АпоВ может использоваться для оценки риска ССО при высоких значениях ТГ, при СД, ожирении, метаболическом синдроме, при очень низком уровне ХС ЛНП. АпоВ может быть альтернативой измерению ХС ЛНП	I	C
Лп(а) следует измерить хотя бы раз в жизни у любого взрослого для выявления лиц с Лп(а)>180 мг/дл. У таких лиц риск эквивалентен риску больных с СГХС	IIa	C
Лп(а) следует измерять у некоторых пациентов с отягощенным семейным анамнезом для рестратификации риска между умеренным и высоким	IIa	C

ОХС – общий холестерин, ССР – сердечно-сосудистый риск, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СД – сахарный диабет, МС – метаболический синдром, ХБП – хроническая болезнь почек.

Возможность использования **плацентарного фактора роста (PIGF)** в качестве маркера нестабильной АСБ изучалась в исследовании CAPTURE [247]. У больных, доставленных в отделение неотложной терапии с болью в грудной клетке, повышенный уровень PIGF также говорил о риске развития сердечно-сосудистых

событий. При отсутствии повышения уровней трех маркеров (тропонин Т, sCD40L и PIGF) риск был низкий. Кроме того, при расширении периода последующего наблюдения в исследовании CAPTURE с 1 до 48 месяцев повышенная концентрация PIGF осталась независимым предиктором смертельного исхода заболевания [248]. Однако, как и в отношении вышеперечисленных маркеров воспаления, роль PIGF в развитии атеросклероза требует дальнейшего изучения.

Концентрация **растворимого лиганда CD40** (sCD40L) коррелирует с размерами липидного ядра АСБ. Это было продемонстрировано в работе с использованием МРТ высокого разрешения у пациентов с каротидной атеромой [249]. В исследовании CAPTURE было показано, что повышение концентрации sCD40L отмечается у пациентов с ОКС по сравнению с больными со стабильной ИБС. Повышение концентрации sCD40L ассоциировалось с повышенным риском фатальных и нефатальных осложнений ИБС [250]. Целесообразность использования данного лиганда в качестве предиктора ССО также требует дополнительных исследований.

НЕИНВАЗИВНАЯ ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

АНШЕЛЕС А.А.

В настоящее время известно, что вероятность возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий главным образом обусловлена наличием нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ). Очень часто такие АСБ являются бессимптомными до того момента, когда они становятся причиной инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта, так как не вызывают гемодинамически значимого сужения просвета сосуда [251]. Установлено, что наиболее распространенным субстратом коронарного тромбоза является фиброатерома с тонкой капсулой. В основе диагностики нестабильной АСБ при помощи инструментальных методов исследования лежат попытки визуализации характерных особенностей таких АСБ. Не менее важными задачами является оценка общего объема атеросклеротического поражения сосудов (англ.: plaque burden), а также оценка структурно-функционального состояния органов, кровоснабжаемых измененными артериями. У больных СД классические признаки стенокардии нередко появляются уже при наличии выраженного поражения коронарного русла. Поэтому пациентов, страдающих СД, следует более активно обследовать на наличие ИБС. Многим пациентам показано выполнение ряда инструментальных методов исследования. Холтеровское мониторирование ЭКГ является доступным и информативным способом выявления признаков ББИМ. Информативность метода возрастает при увеличении времени исследования до 48–72 часов.

Специфичность инструментальных методов диагностики ББИМ увеличивается при их сочетании с некоторыми лабораторными тестами – исследованием уровня тропонинов, миоглобина и натрийуретических пептидов. Выполнение эхокардиографии сердца, перфузионной сцинтиграфии миокарда, в том числе в сочетании с функциональными нагрузочными пробами особенно актуально при других сопутствующих факторах риска (АГ, ожирение, курение, гиперлипидемия и т. д.). Европейские и Российские рекомендации предлагают использование двух инструментальных методов для рестратификации риска:

- АСБ в сонной или поверхностной бедренной артерии по данным дуплексного сканирования может изменить категорию риска у лиц с низким или умеренным риском (класс IIa, уровень B).
- коронарный кальциевый индекс, измеренный методом КТ, может модифицировать категорию риска у бессимптомных пациентов низкого или умеренного риска (класс IIa, уровень B) [168].

Ниже приводятся общие сведения об основных инвазивных и неинвазивных методах визуализации АСБ.

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МЕТОДЫ

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА) применяют для выявления субклинического атеросклероза, оценки степени стеноза, уточнения характера АСБ, определения показаний к терапевтическим и хирургическим вмешательствам, мониторингования течения заболевания. К преимуществам ультразвукового исследования относятся: отсутствие лучевой нагрузки, возможность осмотра в динамике и высокая информативность. Использование портативных приборов с наличием доплеровского режима позволяет проводить исследование непосредственно у постели больного. ДС БЦА используется как в плановом порядке, так и в экстренных случаях у пациентов с нарушением мозгового кровообращения [215]. Количественный анализ АСБ включает ее протяженность и степень сужения просвета сосуда (процент стеноза). Описание качественных характеристик АСБ отражает ее структуру (гомогенная, гетерогенная), ультразвуковую плотность (мягкая, средней плотности, плотная, кальцинированная, состояние поверхности (гладкая, шероховатая, изъязвленная), наличие осложнений (кровоизлияние, наличие пристеночного тромба). Разработаны системы оценки, позволяющие выявлять нестабильные АСБ, ориентируясь на эхогенность и характер контуров атеромы. Наиболее опасными представляются гетерогенные бляшки с тонкой покрышкой, низкой эхогенностью и неровными контурами, что может указывать на изъязвление АСБ [252]. Своевременная диагностика при помощи дуплексного сканирования позволяет вовремя назначить лечение и существенно снизить риск развития ишемического инсульта [253].

Ультразвуковые исследования с контрастным усилением (англ.: Contrast Enhanced UltraSound, CEUS) являются следующей ступенью в развитии метода, при этом исследовании пациенту вводят контрастное вещество на основе микровезикул из инертного газа в липидной или альбуминовой оболочке, меняющее акустические характеристики крови. В настоящее время CEUS используется в основном для визуализации микроваскуляризации АСБ в сонных артериях – одного из признаков, связанного с ее возможным разрывом [254]. Имеются определенные надежды на потенциальные возможности метода для оценки стабильности и нестабильности АСБ [255] благодаря тому, что микровезикулы задерживаются на поверхности поврежденного эндотелия и на моноцитах [256, 257]. Микровезикулы также могут быть химически соединены с лигандами, тропными к VCAM-1 или интегринам $\alpha\nu\beta_3$ и $\alpha 5\beta_1$. Постепенное внедрение новых возможностей CEUS в практику приводит к повышению роли ультразвуковых методов в прогнозе ССО, вызванных атеросклерозом [258]. Несмотря на то что методика в целом остается субъективной, появляются новые программные возможности для автоматизированного расчета уровня интенсивности сигнала от бляшки и его изменений во времени [259].

МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Компьютерная томография – постоянно развивающийся метод рентгеновской диагностики. Томографическое изображение при КТ является картой распределения рентгеновской плотности в рамках объекта, выраженного в стандартизованной шкале Хаунсфилда (НУ). Появление мультиспиральной (64 ряда детекторов и более) компьютерной томографии (МСКТ) дало новые возможности в неинвазивной диагностике поражения коронарного русла. С помощью этого метода можно выявлять некоторые морфологические признаки дестабилизации АСБ, в частности большой размер, объем АСБ, коронарный тромбоз [260], признаки изъязвления, диссекции артерии, надрыва интимы на уровне АСБ, включения микрокальцинатов в структуру АСБ [261] или же, наоборот, визуализацию АСБ с низкой плотностью (<30 НУ), косвенно указывающую на наличие липидного ядра [262, 263].

МСКТ-ангиография с введением контрастного препарата позволяет различать основные типы АСБ в коронарных артериях. Некальцинированные АСБ содержат элементы более низкой плотности и не содержат видимых отложений кальция. Смешанные АСБ содержат точечные включения кальцинатов. Кальцинированные АСБ характеризуются массивными включениями кальцинатов и определяются как структуры с более высокой плотностью по сравнению с контрастированным просветом коронарной артерии [263]. МСКТ позволяет обнаруживать некальцинированные АСБ в 83% случаев из всех, которые были обнаружены при помощи внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), смешанные – в 94%, кальцинированные – в 95% [260].

В настоящее время при МСКТ не удается достоверно выявить фиброатеромы с тонкой капсулой (ФАТК), так как у методики недостаточное пространственное разрешение (порядка 0,3–0,5 мм) для определения толщины фиброзной покрышки. По этой же причине ни один из показателей МСКТ не позволяет четко отличить поражения с неповрежденной покрышкой у больных ОКС от поражений у больных стабильной стенокардией. Однако о наличии ФАТК можно косвенно судить по наличию «светящегося кольца» в поперечном сечении, которое визуализируется при преобладании липидного компонента в структуре АСБ, проявлениях ангиогенеза и наличии микрокальцинатов [264]. Дальнейшее улучшение визуализации компонентов АСБ связано с разработкой контрастных веществ с использованием наночастиц [265].

Данные МСКТ и ВСУЗИ касательно определения объема АСБ имеют высокую степень корреляции. Однако, по некоторым данным, при использовании МСКТ общий объем АСБ переоценивается в среднем на 7 мм³, при этом объем некальцинированных АСБ обычно недооценивается, а кальцинированных – переоценивается [266].

Клинические исследования по визуализации АСБ с помощью МСКТ показали результаты, аналогичные ВСУЗИ. Так, АСБ с признаками положительного ремоделирования (превышение диаметра сосуда в области АСБ более чем на 10%, по сравнению с диаметром интактного сосуда), с низкой плотностью, наличием точечных (менее 3 мм) кальцинатов достоверно чаще определялись у больных ОКС, в то время как у пациентов со стабильной ИБС чаще определялись АСБ с кальцинатами более крупного размера [263, 267, 268].

Несмотря на ограничения метода МСКТ, связанные в том числе с недостаточно высокой разрешающей способностью, его ценность заключается в предоставлении достаточной информации для стратификации риска на основании выявленных изменений. Ряд достаточно крупных проспективных исследований указывает на то, что вышеуказанные КТ-признаки нестабильной АСБ в различных комбинациях являются достоверным предиктором кардиальных осложнений как у пациентов со стабильной ИБС, так и у пациентов с бессимптомным атеросклерозом КА [262, 269, 270]. Кроме того, МСКТ может оказаться полезной при выявлении больных с высоким риском повторных ишемических осложнений после перенесенного ОКС без подъема ST за счет измерения общего числа некальцинированных АСБ, которые, в отличие от кальцинированных, ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Другими МСКТ-предикторами кардиальных осложнений являются общий объем необструктивных АСБ и число сегментов с необструктивными поражениями [271].

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является безопасной неинвазивной методикой, не дающей лучевой нагрузки на пациента, не требующей введения нефротоксичных контрастных препаратов. Методика обладает высоким

пространственным разрешением и позволяет детально визуализировать мягкие ткани. Потенциальные возможности МРТ в визуализации АСБ в коронарных артериях были показаны еще в начале 2000-х гг. [272]. МРТ позволила визуализировать стенки КА и установить, что у больных ИБС их толщина выше при сохранении обычного просвета [272–274]. Однако с тех пор и до настоящего времени визуализация изменений в КА при МРТ остается трудной задачей в связи с их малым диаметром, извилистым ходом, тесной анатомической связью с коронарными венами и сердцем, артефактами, связанными с сокращениями сердца и дыханием. В то же время при МРТ удается выявлять нестабильные АСБ в более крупных и менее подвижных артериях, в частности в сонных [275].

Дифференцировка компонентов АСБ (некротического ядра, фиброзной оболочки, воспалительного инфильтрата, кровоизлияний) осуществляется за счет их различного химического состава, содержания воды, молекулярного движения, диффузии [276–278]. МРТ также позволяет визуализировать тромб, оценить его размеры и расположение [279, 280]. Несмотря на ограниченные возможности МРТ в оценке структуры АСБ в КА, методика постоянно развивается. Сравнительные данные ВСУЗИ и МРТ указывают на то, что при МРТ возможно достоверно оценить площади поперечного сечения КА и ее просвета, однако имеются расхождения в измерениях толщины стенки артерии [281, 282]. Неблагоприятным МР-признаком потенциальных осложнений является высокое отношение интенсивности АСБ/миокард на T1-взвешенных изображениях [283].

Наиболее перспективным вариантом МРТ в оценке структур коронарных артерий является магнитно-резонансная ангиография (МРА). Метод основан на отличии сигнала подвижной ткани (крови) от окружающих неподвижных тканей. В этом режиме кровь является естественным контрастирующим веществом, что позволяет получать изображения сосудов без каких-либо дополнительных инъекций. Применение парамагнитных контрастирующих веществ выводит эту методику на новый уровень. Наиболее часто вводятся соединения гадолиния, что повышает диагностическую точность оценки стенозирующего поражения коронарного русла, а также дает возможность визуализации ремоделирования сосудистой стенки [284, 285]. При отсроченном исследовании у пациентов с установленной ИБС гадолиний может задерживаться в области значимого стеноза КА [286, 287].

Другой класс контрастирующих веществ для МРТ содержит суперпарамагнитные наночастицы на основе окиси железа (SPIO). Они поглощаются макрофагами, что позволяет визуализировать зоны воспаления в нестабильных АСБ. В экспериментальных работах показаны возможности метки суперпарамагнитными наночастицами различных химических веществ, участвующих в биохимических процессах АСБ, в частности $\alpha\beta_3$ -интегрина, ICAM-1, VCAM-1 [288–291].

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА

Методы радионуклидной диагностики – однофотонная (ОЭКТ) и позитронная (ПЭТ) эмиссионная томография – располагают принципиально иным подходом к визуализации. Он заключается в метке различных биологически активных веществ радионуклидом с последующей визуализацией распределения данного вещества (радиофармпрепарата, РФП) в организме. Благодаря универсальности такого подхода и постоянно растущим возможностям радиохимического синтеза и обеспечивается высокий потенциал методов радионуклидной диагностики. Главным преимуществом радионуклидной визуализации является возможность оценить перфузию, функцию, метаболизм органов или тканей на клеточном и молекулярном уровне.

Прежде всего необходимо отметить роль ОЭКТ и ПЭТ в визуализации клеточной перфузии органов-мишеней, кровоснабжаемых атеросклеротически пораженными артериями, в частности миокарда [292, 293]. Радионуклидные перфузионные исследования миокарда позволяют выявить повреждения кардиомиоцитов, вызванные не только снижением кровотока в стенозированной коронарной артерии (КА), но и, что не менее важно, при эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушениях коронарного русла при интактных КА, по данным КАГ, а также при диффузном атеросклерозе, артериальной гипертензии, некоронарогенной патологии [294, 295]. При этом возможности ОЭКТ и ПЭТ включают визуализацию всего спектра жизнеспособности миокарда, то есть не только необратимых изменений (ПИКС, фиброз), но и преходящей ишемии, процессов гибернации и оглушения миокарда, что крайне важно для предсказания потенциального эффекта от реваскуляризации стенозированного или окклюзированного сосуда [296, 297]. При перфузионной ОЭКТ используются лиганды, меченные технецием-99m (МИБИ, тетrafosмин), и для оценки жизнеспособности миокарда проводится сопоставление между нарушениями перфузии и локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ) [298]. Возможности новых томографов с КТ-коррекцией поглощения и современным программным обеспечением привели к значительному увеличению качества изображений с визуализацией все более тонких нарушений перфузии [299–301].

У пациентов с СД поражение микроциркуляторного русла приводит к нарушению клеточной перфузии миокарда, что подтверждается данными перфузионной ОЭКТ. У пациентов с СД отмечается диффузно-неравномерная (мозаичная) перфузия миокарда с признаками усугубления этих нарушений при нагрузочной пробе (рис. 13). При этом такая диффузная преходящая ишемия миокарда может являться субстратом ангинозных симптомов у пациента, и, как упоминалось выше, она может быть скомпенсирована лишь консервативными методами лечения.

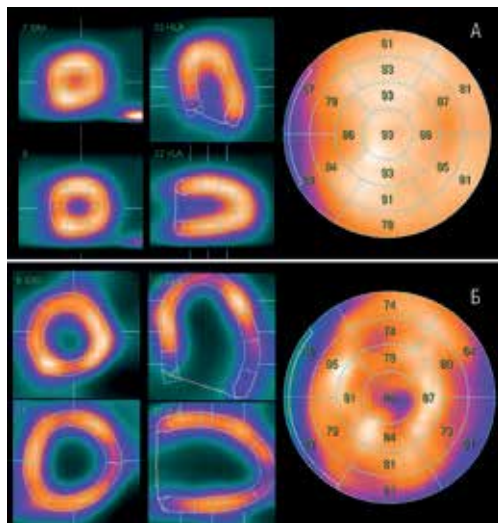


Рис. 13. Данные перфузионной сцинтиграфии и ОЭКТ миокарда в норме и у пациента с СД 2. В норме (А) клеточная перфузия миокарда равномерная, в то время как у пациента с СД 2 (Б) нарушения микроциркуляции проявляются диффузными нарушениями клеточной перфузии миокарда

Золотым стандартом в диагностике жизнеспособного миокарда считается проведение ПЭТ с двумя различными РФП, один из которых отражает клеточную перфузию ($^{13}\text{NH}_3$, ^{82}Rb -хлорид, H_2^{15}O), а другой – потребление миокардом глюкозы (^{18}F -ФДГ), которое в условиях обратимой ишемии может быть сохранным или даже повышенным.

Несмотря на то что ОЭКТ является более доступным методом для рутинной клинической практики, возможности ПЭТ в целом выше, чем ОЭКТ. Это связано с тем, что для ПЭТ используются позитрон-излучающие изотопы фтора, углерода, азота и кислорода, то есть элементов, которые естественным образом вступают в химические реакции со многими лигандами с образованием ковалентных связей. В то же время элементы, изотопы которых непосредственно испускают гамма-излучение и используются для ОЭКТ, представляют собой металлы и галогены (технеций, йод, индий, таллий), и метка химических соединений такими элементами более сложна. В результате набор РФП, применяемых для ОЭКТ, в настоящее время относительно скромнен. В частности, помимо оценки перфузии миокарда, важна визуализация и количественная оценка обмена жирных кислот, поскольку при ишемии он замедляется и замещается анаэробным гликолизом. При ОЭКТ оценка обмена жирных кислот в миокарде проводится лишь с использованием

РФП на основе меченой жирной кислоты (^{123}I -ВМІРР), в то время как ПЭТ располагает целым рядом метаболических РФП – как для оценки окисления жирных кислот (^{11}C -пальмитат, ^{11}C -бутират), так и для оценки функционирования цикла Кребса (^{11}C -ацетат), гликолиза (^{11}C -лактат).

ПЭТ является также и основным методом молекулярной визуализации атеросклероза. В настоящее время ядерная кардиология располагает несколькими десятками РФП для высокочувствительной визуализации практически каждого из этапов атерогенеза, включая хемотаксис [302], ангиогенез [303], аккумуляцию липопротеидов [304], протеолиз [305], тромбогенез [306]. При этом как минимум три РФП уже успешно применяются в клинической практике: ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -холин и ^{11}C -РК11195.

Фтордезоксиглюкоза (ФДГ) является достаточно точным аналогом глюкозы, поскольку захват ФДГ клетками (в том числе кардиомиоцитами) сопоставим с захватом глюкозы, при этом фосфорилирование ФДГ также осуществляется гексокиназой, в результате чего ФДГ фиксируется в клетке. ФДГ является универсальным маркером метаболической активности клетки. Визуализация нестабильных АСБ с помощью ФДГ основана на том, что повышенная метаболическая активность в такой бляшке обеспечивается активным макрофагальным ответом. Уже с самых ранних исследований по изучению накопления ФДГ в стенке сонных артерий было выявлено, что выраженность этого накопления пропорциональна количеству макрофагов в зоне АСБ (по данным гистопатологического анализа), но при этом не имеет связи с площадью и объемом АСБ [307]. Метод является количественным, его основной показатель SUV (Standardized Uptake Value, стандартизованный уровень захвата РФП) оказался высоковоспроизводимым, что позволило проводить объективные сопоставления в динамике [308]. Так, на фоне терапии статинами, а также при изменении образа жизни снижение накопления ФДГ в стенке сосудов происходит параллельно с нормализацией липидного профиля [309]. Эти работы касаются визуализации сонных артерий и аорты, в то время как исследования накопления ФДГ в коронарных артериях представляют из себя определенную техническую проблему. Это связано как с относительно невысокой разрешающей способностью ПЭТ (3–5 мм), так и с тем, что в норме ФДГ накапливается в миокарде с интенсивностью, намного превышающей накопление в КА. В настоящее время предлагается новый протокол подготовки пациента к исследованию, включающий предварительную низкоуглеводную высокожирную диету, которая позволяет снизить накопление ФДГ в миокарде и значительно улучшить визуализацию стенок КА [310].

Многочисленные клинические исследования указывают на то, что повышенное накопление ФДГ в стенках крупных артерий является достаточно мощным предиктором сердечно-сосудистых осложнений [311, 312]. Как правило, такие исследования проводятся у онкологических больных с бессимптомным атеросклерозом, поскольку ПЭТ этим пациентам показана в связи с основным заболеванием,

что позволяет проводить ретроспективный анализ состояния сердечно-сосудистой системы на больших группах [313]. Наиболее перспективными представляются исследования на гибридных ПЭТ/КТ-томографах, где в рамках одного исследования удастся сравнить возможности обоих методов, визуализирующих различные процессы атерогенеза. Еще в 1990-х гг. было показано, что наличие кальциатов в КА по данным КТ далеко не всегда совпадает с зонами повышенного накопления ФДГ по данным ПЭТ [314]. Эти данные заставили более детально исследовать патофизиологические процессы, протекающие в рамках бляшки, в частности взаимоотношение процессов кальцификации и воспалительного ответа. В отличие от КТ, при ПЭТ с ФДГ визуализируется воспалительный компонент бляшки, причем наиболее высокое включение ФДГ является временным, отражающим текущий высокий уровень воспаления в бляшке, имеющей высокую вероятность разрыва [315]. Ряд исследований указывает на то, что такое повышение включения ФДГ происходит в тех бляшках КА, которые впоследствии приводили к ИМ [316]. Еще одна точка приложения визуализации с ФДГ – это определение наличия воспалительных процессов в зоне стентирования КА (рис. 14) [317].

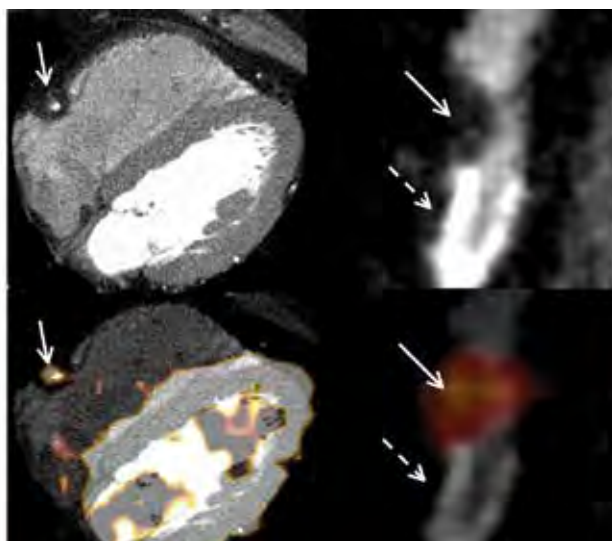


Рис. 14. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. При КТ визуализируется мягкая бляшка (сплошная стрелка) за пределами зоны стента (пунктирная стрелка). При ПЭТ данный участок бляшки активно накапливает ФДГ, что указывает на воспалительный процесс

^{18}F -холин используется в клинической практике в основном как РФП для визуализации рака простаты, поскольку в пролиферирующих клетках возрастает

активность холин-специфичного транспортера (ChT), в результате чего ^{18}F -холин фосфорилируется и закрепляется в мембране клеток. Установлен факт повышенного захвата ^{18}F -холина не только опухолевыми клетками, но и активированными макрофагами, причем холин оказался более чувствительным маркером воспаления в коронарных артериях, чем ФДГ, не в последнюю очередь благодаря тому, что холин практически не накапливается в миокарде [318]. Как и в случае с ФДГ, накопление холина также не всегда соответствовало зонам кальциноза в артериях [319].

Перспективной мишенью для ПЭТ-визуализации является митохондриальный белок – переносчик TSP0 (Translocator Protein 18кДа), который в больших количествах экспрессируется на макрофагах [320]. Селективный агонист данного рецептора, PK11195, меченный углеродом-11, оказался высокочувствительным маркером макрофагальной активности, имеющей место при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, системных воспалительных заболеваниях сосудов [321]. К настоящему времени проведены первые исследования возможностей данного РФП при атеросклерозе, показавшие обнадеживающие результаты [322].

Наряду с тремя вышеуказанными РФП в мировой литературе постоянно появляются данные о новых экспериментальных лигандах. К настоящему времени известно более чем 20 соединений, которые позволяют визуализировать различные этапы атерогенеза на моделях животных или *in vitro*, с акцентом на визуализацию нестабильных АСБ. Эти данные, а также перечень контрастных препаратов для КТ-, МР- и УЗ-диагностики атеросклероза суммированы в таблице 9.

Таблица 9. Радиофармпрепараты и контрастные препараты для молекулярной визуализации процессов в нестабильных бляшках [323, 324]

Процесс/объект	Мишень	Метод	Препарат
Эндотелиальная дисфункция	P-селектин	ПЭТ	^{64}Cu -анти-P-селектин-антитела
			^{68}Ga -фукоидан
	VCAM-1	УЗИ	Микровезикулы с сиалил-Льюис X
		ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -VCAM1–5-антитела
		МРТ	VINP-28
Внеклеточный матрикс	Тенасцин, протеогликаны, коллаген	МРТ	Гадофлуорин
Липопротеиды	Оксисленные ЛНП	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDA2
	Рецепторы ЛНП	ПЭТ	^{124}I -CD68-Fc-окЛНП
	ЛВП	МРТ	ЛВП-наночастицы

Процесс/объект	Мишень	Метод	Препарат
Воспалительный ответ	Метаболизм глюкозы	ПЭТ	¹⁸ F-ФДГ
	Рецептор ИЛ-2	ОЭКТ	^{99m} Tc-HYNIC-ИЛ-2
	Рецепторы хемокинов	ПЭТ	⁶⁴ Cu-DOTA-vMIP-II
		ПЭТ	⁶⁴ Cu-DOTA-DAPTA
	Рецепторы фолатов	ОЭКТ	¹¹¹ In-EC0800
		ОЭКТ	^{99m} Tc-фолат
	Рецептор маннозы	ПЭТ	¹⁸ F-фтор-D-манноза
	Рецептор LOX-1	ОЭКТ	¹¹¹ In-LOX-1-антитела
	Скавенджер-рецептор CD-204	МРТ	Gd ³⁺ -мицеллы – носители специфического антитела CD204
	Рецептор соматостатина	ПЭТ	⁶⁸ Ga-DOTATATE
	TSP0	ПЭТ	¹¹ C-ПК11195
	Метаболизм холина	ПЭТ	¹⁸ F/ ¹¹ C-холин
Макрофаги (фагоцитоз)	ПЭТ	⁶⁴ Cu-наночастицы	
	МРТ	USPIO-частицы	
	КТ	N1177 (йодистые наночастицы)	
Протеолиз	Матриксные металлопротеиназы	ОЭКТ	^{99m} Tc-RP805
		МРТ	P947
Апоптоз	Фосфатидилсерин	ОЭКТ	^{99m} Tc-аннексин-V
		МРТ	SPIO-аннексин-V
Агрегация тромбоцитов	Ингибитор АДФ	ОЭКТ	^{99m} Tc-AppCHC1ppA
	α IIb β 3-интегрин	ОЭКТ	^{99m} Tc-апцитид
	Фибрин	МРТ	EP-2104R
Неоангиогенез	Интегрины	ОЭКТ	^{99m} Tc-NC100692
		ПЭТ	⁶⁸ Ga-NOTA-RGD
		ПЭТ	¹⁸ F-флотегатид
		ПЭТ	¹⁸ F-галакто-аргинил-глицил-аспарагиновая кислота
		МРТ	Парамагнитные наночастицы
	Рецептор VEGF	ПЭТ	⁸⁹ Zr-бевацизумаб
Гипоксия	Окислительно-восстановительные реакции	ПЭТ	¹⁸ F-FMISO
Кальцификация	Хемосорбция	ПЭТ	¹⁸ F-фторид

ИНВАЗИВНАЯ ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

АРУТЮНЯН Г. К., МЕРКУЛОВ Е. В.

Основные преимущества инвазивных методик – большая разрешающая способность, возможность четкой визуализации и определения размеров всех компонентов АСБ. С помощью инвазивных методов можно выявить большую часть характерных для нестабильных АСБ морфологических признаков. Ограничения инвазивных методов – сложность обследования, необходимость госпитализации, вероятность осложнений, относительно высокая стоимость. В связи с этим остается актуальным вопрос об определении конкретных групп пациентов, которые могут извлечь пользу из инвазивной визуализации бляшек. Следует заметить, что до настоящего времени отсутствуют четкие ангиографические критерии нестабильности АСБ, обладающие наибольшей прогностической значимостью. С другой стороны, данные исследования SECRET, посвященного возможностям стентирования при наличии фиброатером с тонкой капсулой (ФАТК) самораскрывающимися стентами с ультратонким каркасом, показали, что эндоваскулярное лечение пациентов с такими нестабильными АСБ вполне безопасно и может быть широко использовано в кардиологической практике [325, 326].

КОРОНАРОАНГИОГРАФИЯ

Коронароангиография (КАГ) – это инвазивное диагностическое исследование, выполняемое в условиях рентгеноперационной путем введения контрастного вещества в коронарные артерии под рентгенологическим контролем. Коронароангиография применяется для оценки коронарного русла (наличие и отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий, его протяженность, степень выраженности и локализация) и определения тактики лечения у пациентов с ИБС. Она также применяется для оценки динамики коронарного атеросклероза, непосредственных и отдаленных результатов баллонной ангиопластики, стентирования, коронарного шунтирования и медикаментозного лечения [327].

Селективная ангиография коронарных артерий была впервые выполнена Мейсеном Соунсом в 1958 г. [328]. Почти через 20 лет, в 1977 г., Андреасом Грюнцом была выполнена первая баллонная ангиопластика коронарных артерий [329]. За 40 лет своего существования чрескожные коронарные вмешательства стали одним из наиболее распространенных в медицине видов инвазивной диагностики и лечения [330, 331]. По данным Российского научного общества рентгенэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов, в Российской Федерации за 2016 г. было выполнено более 400 тыс. коронарографий и 180 тыс. чрескожных

коронарных вмешательств (ЧКВ). За последние 10 лет их число возросло на 78%, и с каждым годом прирост составляет около 10% [332].

Основными показаниями к проведению коронарографии являются:

- острый коронарный синдром;
- определение тактики лечения пациентов с ИБС;
- уточнение диагноза у пациентов с нетипичной клиникой стенокардии при сомнительных данных неинвазивных методов диагностики;
- оценка состояния коронарного русла перед крупными операциями [331].

При наличии у больных СД характерной для ИБС симптоматики и/или положительного результата нагрузочной пробы показано проведение коронароангиографии (КАГ) для решения вопроса о необходимости реваскуляризации миокарда. По данным КАГ при ИБС на фоне СД часто выявляют диффузное поражение коронарных артерий с вовлечением дистальных участков, что делает затруднительным или нецелесообразным проведение баллонной ангиопластики и хирургической реваскуляризации миокарда (рис. 15). Такие характерные поражения сосудов развиваются уже на ранней стадии нарушений углеводного обмена и прогрессируют по мере развития основного заболевания. При этом у больных СД 2 нарушения углеводного обмена являются одним из основных факторов ухудшения способности к развитию коллатералей и их состоятельности – естественного компенсаторного механизма кровоснабжения, обеспечивающего его обходные пути и значительно лучшую выживаемость больных ИБС [333].

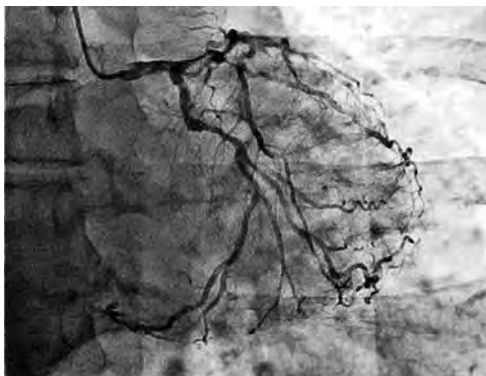


Рис. 15. Коронароангиографическая картина у пациента с СД 2. Диффузное поражение коронарных артерий с вовлечением дистальных участков

Абсолютных противопоказаний к проведению коронароангиографии нет. Относительные противопоказания включают неконтролируемые желудочковые аритмии (тахикардия, фибрилляция), неконтролируемую гипокалиемию, неконтролируемую высокую артериальную гипертензию, различные лихорадочные состояния, активный эндокардит, нарушения свертывающей системы крови, аллергию на контрастные

вещества, острую почечную недостаточность или тяжелую хроническую почечную недостаточность, активное желудочно-кишечное кровотечение, острое нарушение мозгового кровообращения и тяжелую анемию [327].

Основное ограничение КАГ заключается в том, что методика предоставляет только макроанатомические данные, визуализируя просвет артерии («люминография»). КАГ не позволяет охарактеризовать консистенцию АСБ, что существенно снижает прогностическую ценность исследования. Кроме того, клиническая значимость выявляемых при коронарографии поражений зависит не только от степени сужения артерий, но также от физиологических, перфузионных нарушений в участках жизнеспособного миокарда, кровоснабжаемых стенозированными сосудами. Однако, несмотря на недостатки метода, КАГ остается золотым стандартом в оценке состояния коронарного русла, и все другие инвазивные методики оценки атеросклеротического поражения артерий в настоящее время являются лишь дополнительными средствами для уточнения информации, полученной при проведении КАГ.

Доступ для выполнения коронарографии. Коронарная ангиография выполняется бедренным (феморальным) или лучевым (радиальным) доступом. Пункцию бедренной артерии выполняют на 1,5–2 см ниже паховой складки в месте наиболее четкой пульсации. Наиболее важным моментом в обеспечении бедренного доступа является выбор места пункции. Так, при пункции выше паховой складки увеличивается риск кровотечения в забрюшинное пространство, тогда как слишком низкая пункция может привести к образованию псевдоаневризм и артериовенозных соустьев. Использование бедренного доступа может быть затруднено или противопоказано в случае выраженного ожирения, извитости бедренных артерий, при их выраженном атеросклеротическом поражении, а также при диссекциях и аневризмах аорты. Гемостаз при бедренном доступе осуществляется механическим сдавливанием бедренной артерии на протяжении 20–40 минут до остановки кровотечения из места пункции и наложением тугей давящей повязки на сутки после вмешательства. Также возможно использование ушивающих устройств для гемостаза [327].

Лучевой (радиальный) доступ в настоящее время получил широкое распространение. В центрах с большим опытом трансрадиальных вмешательств частота использования лучевого доступа достигает 98% [327, 330, 331]. Это обусловлено рядом преимуществ лучевого доступа, а именно простотой пункции, простотой гемостаза, более ранней активизацией больного и меньшим количеством местных осложнений. Поверхностное расположение дистального сегмента радиальной артерии позволяет легко и безопасно обеспечить доступ для вмешательства. Применение радиального доступа значительно снижает риск кровотечений по сравнению с феморальным доступом, что было продемонстрировано в крупном рандомизированном исследовании RIVAL [334, 335]. Особую важность это имеет для пациентов

с острым коронарным синдромом. В регистре REAL, включившем 3002 пациента, было продемонстрировано значимое снижение смертности через 2 года у пациентов с острым коронарным синдромом, которым выполняли вмешательство радиальным доступом, за счет снижения количества осложнений места пункции (8,8 и 11,4%, $p = 0,025$) [336]. Основными сложностями при обеспечении радиального доступа являются спазм лучевой артерии, высокое отхождение лучевой артерии, выраженная извитость лучевой и плечевой артерии, аорты. В редких случаях (около 1,5 %) указанные проблемы могут потребовать перехода на бедренный доступ. Также выбор в пользу бедренного доступа делается в случае необходимости использования интродьюсеров и катетеров, превышающих стандартный диаметр (более 6 Fr), а также в некоторых случаях при выполнении шунтографии и сложных чрескожных коронарных вмешательств [337]. Гемостаз при лучевом доступе осуществляется наложением тугй давящей повязки на место пункции лучевой артерии сроком от 3 до 24 часов.

Стандартные проекции для оценки коронарных артерий. Коронарные артерии отходят от синусов Вальсальвы. Левая коронарная артерия (ЛКА) начинается от левого коронарного синуса и разделяется на ствол ЛКА, переднюю нисходящую (ПНА) и огибающую артерии (ОА) и их ветви. Ствол левой коронарной артерии разделяется на устье, средний отдел и терминальный отдел ствола, который переходит в устье ПНА и ОА. Передняя нисходящая артерия идет по передней межжелудочковой борозде к верхушке сердца, отдавая диагональные и септальные ветви, и кровоснабжает переднюю стенку, передний отдел межжелудочковой перегородки, верхушку и часть боковой стенки левого желудочка. Огибающая артерия идет по левой предсердно-желудочковой борозде и дает начало ветвям тупого края и левопредсердной ветви. Зона ее кровоснабжения – задняя и боковая стенки левого желудочка, а также левое предсердие.

Правая коронарная артерия отходит от правого коронарного синуса и идет по правой предсердно-желудочковой борозде. В проксимальной трети от нее отходят конусная ветвь и артерия синусового узла, в средней трети — правожелудочковые ветви и ветви острого края, дистальная треть представлена заднебоковой и задней нисходящей артериями. Правая коронарная артерия кровоснабжает правый желудочек, легочный ствол, синоатриальный узел, нижнюю стенку левого желудочка, задний отдел межжелудочковой перегородки и атрио-вентрикулярный узел. Задняя нисходящая артерия, идущая по задней межжелудочковой борозде, определяет тип коронарного кровоснабжения. В 85% случаев встречается правый тип коронарного кровоснабжения, когда задняя нисходящая артерия отходит от правой коронарной артерии. Левый тип кровоснабжения встречается в 8% случаев, при этом задняя нисходящая артерия отходит от огибающей артерии. Если в кровоснабжении зоны задней межжелудочковой

борозды участвуют и правая, и левая коронарные артерии, то такой тип коронарного кровоснабжения называют смешанным или сбалансированным. Частота его обнаружения – около 7% [327].

Для получения полной информации о состоянии коронарных артерий необходима качественная визуализация всех сегментов коронарного русла на всем его протяжении. Непрямолинейный ход коронарных артерий обуславливает необходимость выполнения нескольких проекций в различных плоскостях для максимально качественной оценки коронарной анатомии. Оценка левой коронарной артерии производят в пяти стандартных проекциях, правой коронарной артерии – в четырех стандартных проекциях. При необходимости для лучшей визуализации выполняют съемку коронарных артерий в дополнительных проекциях [327, 338]. Основные ангиографические проекции представлены на рис. 16 и 17.

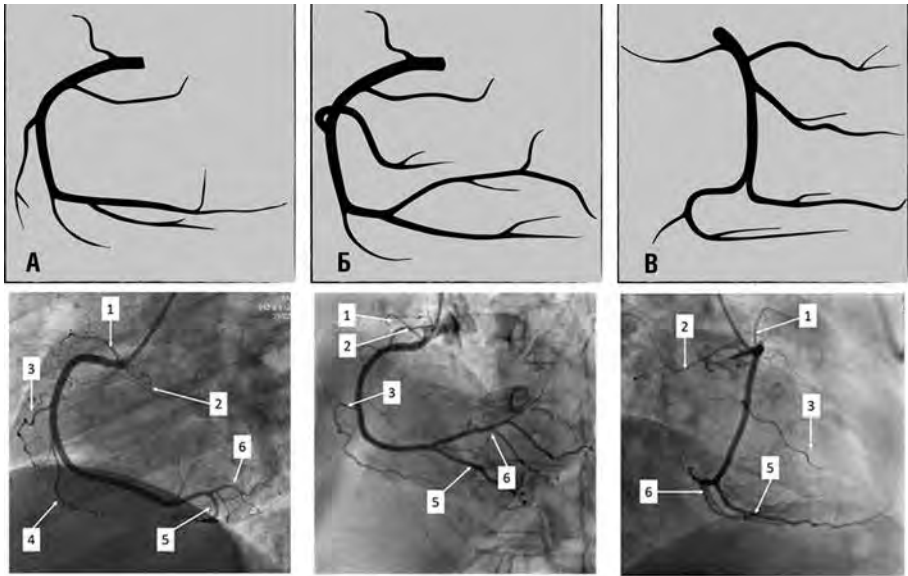


Рис. 16. Правая коронарная артерия: 1 – ветвь синусового узла (ВСУ), 2 – конусная ветвь (КВ), 3 – правожелудочковая ветвь (ПЖВ), 4 – ветвь острого края (ВОК), 5 – задняя нисходящая ветвь (ЗНВ), 6 – заднебоковая ветвь (ЗБВ). А. Левая косая проекция: ПКА на всем протяжении до зоны креста. Б. Левая косая краниальная проекция: зона креста и дистальный сегмент ПКА (ЗНВ и ЗБВ). В. Правая косая каудальная проекция: средний сегмент ПКА, правожелудочковая ветвь

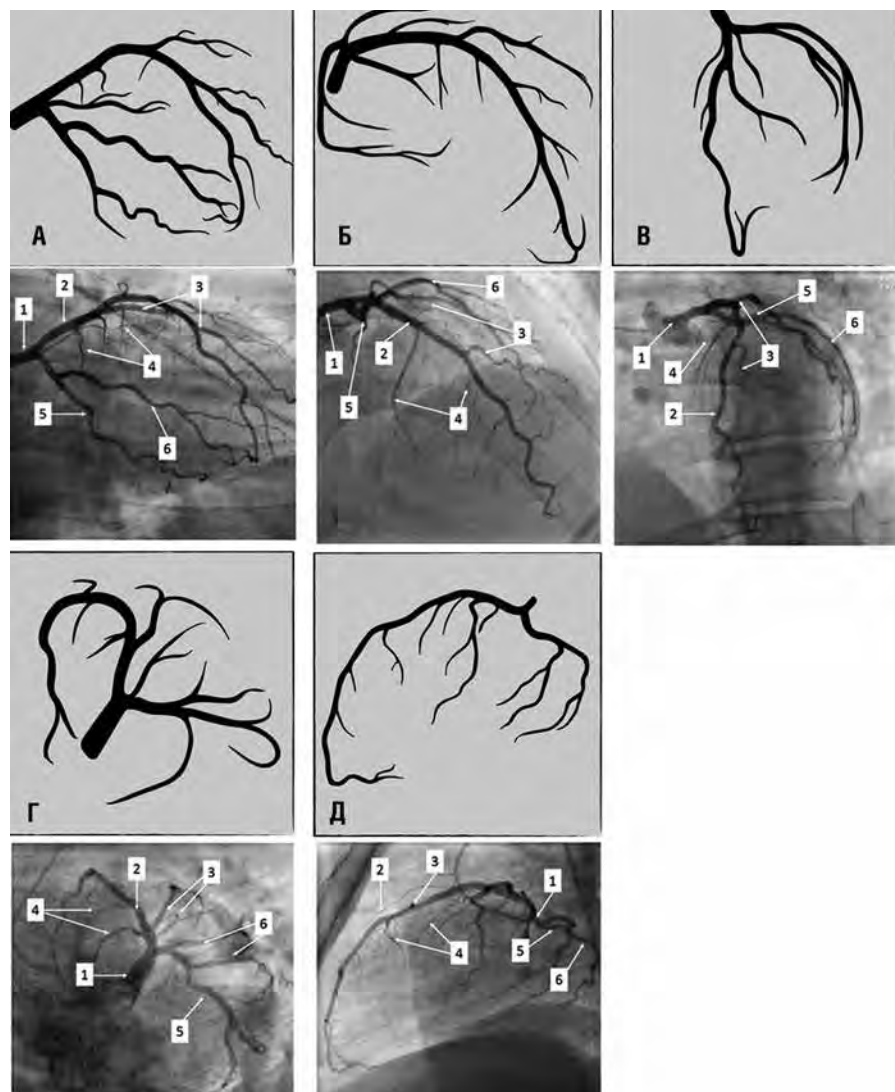


Рис. 17. Левая коронарная артерия: 1 – ствол левой коронарной артерии (ЛКА), 2 – передняя нисходящая артерия (ПНА), 3 – диагональная артерия (ДА), 4 – сегментальные ветви (СВ), 5 – огибающая артерия (ОА), 6 – артерия тупого края (АТК). А. Правая косая каудальная проекция: терминальный отдел ствола ЛКА, проксимальный и дистальный сегменты ПНА, ОА и АТК на всем протяжении. Б. Правая косая краниальная проекция: ПНА и ее ветви (ДА, СВ). В. Левая косая краниальная проекция: устье и средний и дистальный сегменты ПНА, ОА и АТК на всем протяжении, ДА на всем протяжении, средний и дистальный сегменты ПНА, ОА (при левом типе коронарного кровотока). Г. Левая косая каудальная проекция: средний и терминальный отделы ствола ЛКА, устья и проксимальные сегменты ПНА и ОА, ДА, АТК. Д. Боковая проекция: средний и дистальный сегменты ПНА, дистальная треть ОА

Коронароангиография позволяет провести полную анатомическую оценку коронарного русла, выявить наличие или отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий, его протяженность, выраженность, наличие кальциноза коронарных артерий, наличие бифуркационных поражений, хронических тотальных окклюзий, поражения ствола левой коронарной артерии и т. д. В большинстве случаев этой информации достаточно для определения дальнейшей тактики ведения пациентов с ИБС.

Дополнительные методы оценки коронарного русла. Для уточнения морфологических особенностей АСБ и оценки функциональной значимости стенозов коронарных артерий при проведении коронароангиографии возможно использование дополнительных диагностических методов, таких как измерение фракционного резерва кровотока (ФРК), внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография (ОКТ).

ИЗМЕРЕНИЕ ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА

Коронароангиография дает полное представление об анатомическом состоянии коронарных артерий, однако анатомическая значимость стеноза не всегда соответствует его функциональной значимости [339, 340]. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (2018) наличие у пациентов с симптомами ИБС стенозов коронарных артерий в 50–90% случаев является показанием к проведению реваскуляризации миокарда только при доказанной ишемии миокарда в бассейне пораженной артерии [331]. В случае невозможности выполнения неинвазивных тестов для оценки ишемии миокарда, а также при их сомнительных результатах (например, у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий) возможно измерение фракционного резерва коронарного кровотока (ФРК). Это современный метод диагностики, позволяющий оценить функциональную значимость стенотического поражения коронарных артерий [339]. ФРК отражает градиент между средним коронарным давлением за местом стеноза и средним аортальным давлением. Измерение ФРК выполняется при помощи интракоронарного датчика с введением лекарственных препаратов, вызывающих гиперемии (максимальный ток крови). Перед началом исследования интракоронарно вводят 200 мкг нитроглицерина с целью устранения спазма коронарных артерий. Интракоронарный датчик для измерения давления подводится к кончику направляющего катетера для нормализации давления (измерение значения Pa). Далее датчик проводится дистальнее места стеноза. Для достижения гиперемии во время измерения ФРК используют папаверин, АТФ или аденозин, после чего измеряется давление дистальнее места стеноза (Pd) и рассчитывается значение ФРК [339–341]. Методика измерения ФРК представлена на рис. 18. Пороговой величиной ФРК считается значение, равное 0,8.

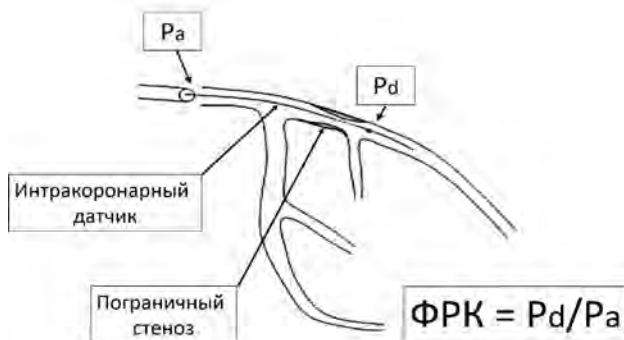


Рис. 18. Методика измерения ФРК

Значение ФРК $< 0,8$ является достаточным для принятия решения о реваскуляризации миокарда (рис. 19).

Измерение ФРК показано в следующих случаях:

- при наличии пограничных стенозов коронарных артерий, когда неинвазивную оценку ишемии миокарда произвести невозможно или результаты тестов сомнительны;
- при многососудистом поражении коронарных артерий для выбора стратегии реваскуляризации;
- при бифуркационных поражениях для определения значимости стеноза боковой ветви, в том числе при поражении ствола ЛКА;
- при наличии остаточного стеноза после баллонной ангиопластики и стентирования;
- при рестенозе в ранее установленном стенте [339–341].

Измерение ФРК у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST неинформативно.

Эффективность измерения ФРК продемонстрирована в трех крупных исследованиях: DEFER, FAME и FAME-2 [339–345]. В исследование DEFER были включены 325 пациентов с пограничным однососудистым поражением коронарных артерий [342]. После измерения ФРК пациенты разделялись на 3 группы. В случае если значение ФРК составляло $< 0,75$, пациентам выполнялось ЧКВ. Если значение ФРК было $> 0,75$, пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы выполненного или отложенного ЧКВ. По результатам пятилетнего наблюдения значимых различий по частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между группами выполненного и отложенного ЧКВ отмечено не было. При этом

смертность и частота инфаркта миокарда были достоверно выше у пациентов с функционально значимыми стенозами (15,7; 7,9 и 3,3% в группах с ФРК < 0,75, ФРК > 0,75 с выполненным ЧКВ и с отложенным ЧКВ соответственно, $p < 0,005$).

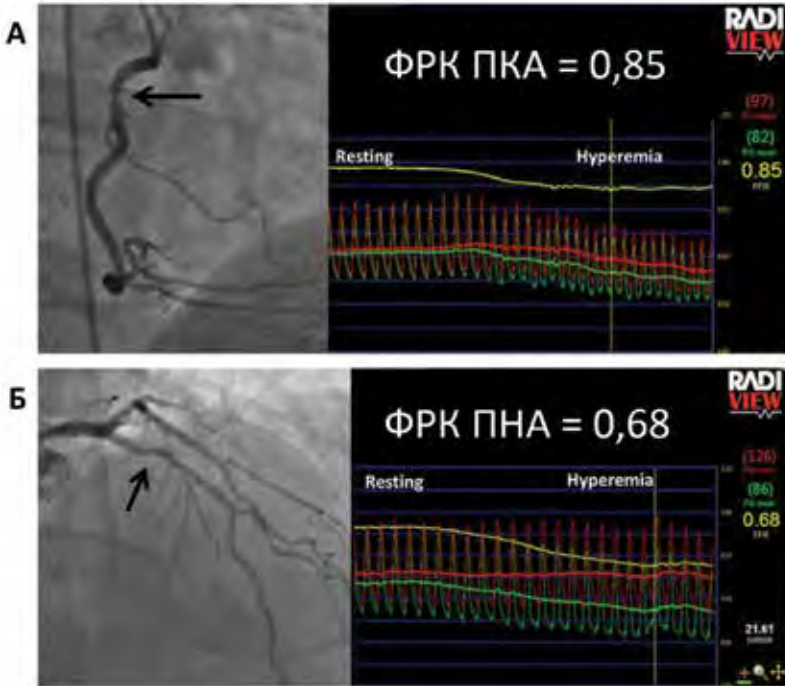


Рис. 19. А. Стрелкой указан стеноз в проксимальном сегменте ПКА. Ангиографическая степень стеноза – 60–70%. При измерении ФРК получено значение 0,85 – стеноз является функционально незначимым. **Б.** Стрелкой указан стеноз в проксимальном сегменте ПНА. Ангиографическая степень стеноза – 50–60%. При измерении ФРК получено значение 0,68 – стеноз является функционально значимым, необходимо выполнение реваскуляризации миокарда

В исследовании FAME проводилось сравнение результатов и влияния на прогноз ЧКВ под ангиографическим и ФРК-контролем у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий [343]. Через два года наблюдения частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть и инфаркт миокарда) была достоверно выше в группе ЧКВ с ангиографическим контролем (12,9 и 8,4%, $p = 0,02$). У пациентов с ФРК > 0,8 частота инфаркта миокарда составила 0,2% (рис. 20).

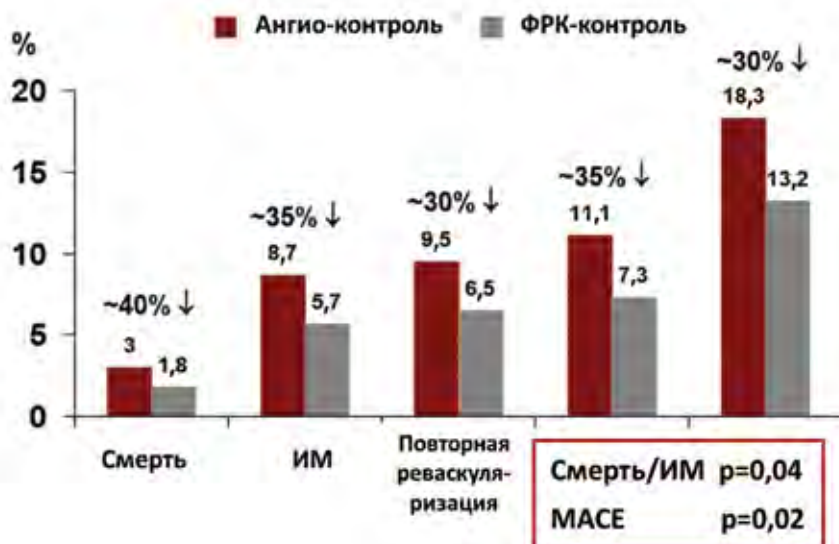


Рис. 20. Результаты однолетнего наблюдения в исследовании FAME (1005 пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, рандомизированных для выполнения ЧКВ под ангиографическим или ФРК-контролем)

Целью исследования FAME-2 стало сравнение клинических исходов и безопасности ЧКВ под контролем ФРК по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) у пациентов с ИБС [344, 345]. Исследование было остановлено на стадии набора пациентов в связи с более высокой статистически значимой частотой неблагоприятных событий в группе пациентов с ОМТ. Так, совокупная частота смерти, инфаркта миокарда и реваскуляризации по неотложным показаниям через 12 месяцев составила 12,7% в группе ОМТ и 4,3% в группе ЧКВ под контролем ФРК ($p < 0,001$). Через два года частота достижения первичной конечной точки в группах составила 19,5 и 8,1% соответственно ($p < 0,001$), в основном за счет необходимости реваскуляризации миокарда (16,3% в группе ОМТ и 4,0% в группе ЧКВ под контролем ФРК, $p < 0,001$) [345].

ФРК имеет точный диапазон нормальных значений, учитывающий коллатеральный кровоток и количество жизнеспособного миокарда, не зависит от изменения гемодинамики и имеет высокую воспроизводимость. Это сделало измерение ФРК золотым стандартом оценки ишемии миокарда, связанной с локальным атеросклеротическим поражением (класс доказательности 1А) [331].

ВНУТРИСОСУДИСТОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) – это дополнительный метод визуализации, который позволяет получить двумерное поперечное изображение стенки артерии. ВСУЗИ используется для определения степени поражения коронарных артерий в сложных диагностических ситуациях, например при стенозе ствола ЛКА или реканализации хронических тотальных окклюзий, а также для выбора тактики и улучшения результата при выполнении чрескожного коронарного вмешательства [346–348].

Основной принцип ВСУЗИ заключается в анализе поперечного ультразвукового изображения стенки сосуда и его просвета. Изображение получается при использовании специального внутрисосудистого датчика диаметром около 2,6–3,5 Fr (0,87–1,17 мм), который доставляется в просвет коронарной артерии по интракоронарному проводнику (рис. 21). Датчик находится внутри защитного футляра, который перед началом исследования заполняется физиологическим раствором для получения качественного изображения. Катетер для ВСУЗИ вращается с частотой около 1800 оборотов в минуту, что позволяет получить полное круговое поперечное изображение сосуда. Датчик для ВСУЗИ обладает высокой разрешающей способностью (200–250 нм) и глубиной проникновения ультразвуковых волн, что позволяет получить изображение всех слоев стенки сосуда вплоть до адвентиции. Для получения продольного изображения сосуда осуществляется ручная или автоматическая протяжка датчика. Автоматическая протяжка позволяет продвигать датчик с постоянной скоростью 0,5 или 1 мм в секунду. Запись изображения начинается на 10 мм дистальнее пораженного участка и выполняется вплоть до проксимального сегмента сосуда. ВСУЗИ, как и стандартное ЧКВ, выполняется на фоне интракоронарного введения гепарина (для достижения активированного времени свертывания > 200–250 секунд) и нитроглицерина (100–200 мкг) [347, 349, 350].

Проведение ВСУЗИ показано в следующих случаях:

- при сложных диагностических ситуациях, когда данных коронароангиографии и измерения фракционного резерва кровотока недостаточно для определения тактики лечения пациента;
- для оценки морфологии атеросклеротической бляшки и выявления нестабильных АСБ с изъязвлением и разрывом капсулы;
- для определения стратегии чрескожного коронарного вмешательства при протяженных поражениях коронарных артерий;
- при сложных бифуркационных поражениях, например при поражении ствола ЛКА;
- при реканализации хронических тотальных окклюзий для определения истинного просвета и диаметра сосуда;
- для оптимизации результатов чрескожного коронарного вмешательства [331].

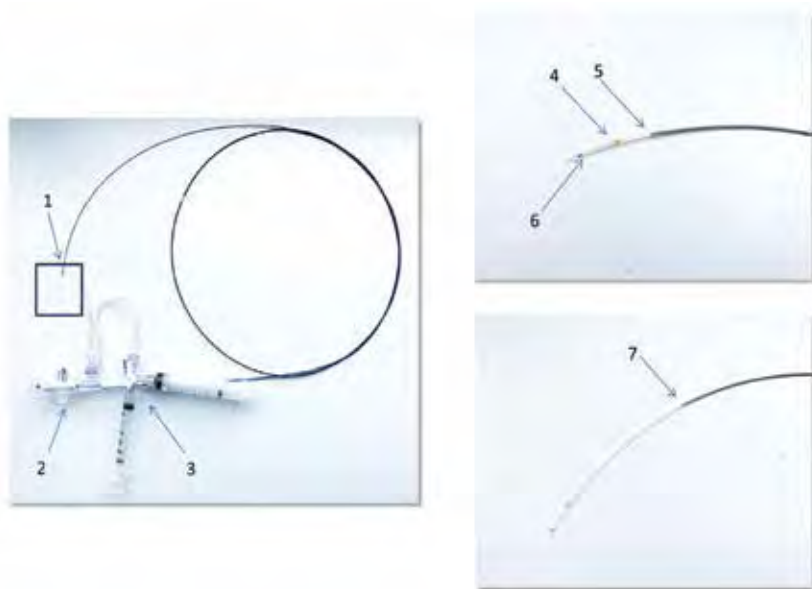


Рис. 21. Катетер для проведения внутрисосудистого ультразвукового исследования. 1 – ультразвуковой датчик в защитном футляре, 2 – коннектор для генерации ультразвуковых волн и автоматической протяжки датчика, 3 – система для промывания датчика в футляре, 4 – рентгенконтрастная метка, 5 – датчик, 6 – защитный футляр, 7 – перемещение датчика при протяжке в футляре

ВСУЗИ является безопасным диагностическим методом. Осложнения при выполнении ВСУЗИ возникают менее чем в 0,5% случаев [351].

Стандартное изображение, получаемое при ВСУЗИ, состоит из трех компонентов: катетер, просвет сосуда и стенка артерии [347, 352, 353]. Просвет сосуда представляет собой мелкоточечную эхогенную структуру с типичными завихрениями, вызванными отражением ультразвуковых волн от движущихся элементов крови. Стенка сосуда при ВСУЗИ представлена двумя границами: первая расположена между кровью и интимой, вторая – между медией и адвентицией (наружная эластическая мембрана). За пределами адвентиции могут визуализироваться боковые ветви и вены сердца (рис. 22).

При анализе изображений, полученных при ВСУЗИ, обращают внимание на следующие параметры [347, 354]:

1. Минимальная площадь просвета сосуда (МПП).

2. Протяженность атеросклеротического поражения сосуда.
3. Истинный диаметр сосуда.
4. Наличие поражений неатеросклеротического генеза.
5. Морфология и объем атеросклеротической бляшки.



Рис. 22. Стандартное изображение ВСУЗИ (нормальный сосуд)

Минимальная площадь просвета сосуда – это разница между референсной площадью сосуда в здоровом участке артерии проксимальнее места стеноза и площадью сосуда в месте максимального сужения (рис. 23). МПП является наиболее важным показателем для оценки значимости стеноза. Минимальная площадь просвета коррелирует с показателями измерения фракционного резерва кровотока, однако при оценке значимости стеноза с использованием ВСУЗИ важно учитывать дополнительные факторы, влияющие на гемодинамику, такие как размер сосуда и масса кровоснабжаемого этим сосудом миокарда [347, 350, 355]. ВСУЗИ имеет высокую отрицательную прогностическую способность. Так, если МПП составляет $> 6 \text{ мм}^2$ в стволе ЛКА и $> 4 \text{ мм}^2$ в других коронарных артериях, стеноз считается незначимым и выполнение реваскуляризации может быть отсрочено [356].

Качественная оценка АСБ проводится на основании их эхоплотности и дает информацию о морфологии бляшки и ее стабильности. В качестве ультразвукового стандарта принимается эхоплотность адвентиции. Различают эхонегативные (темные) АСБ с большим липидным ядром, фиброзные АСБ, которые имеют высокую отражающую способность и визуализируются как более светлые включения при

средней степени затухания УЗ-волны, и кальцинированные АСБ, которые имеют самую высокую отражающую способность и дают очень яркие сигналы с темной акустической тенью за пределами адвентиции (рис. 24А). Как правило, нестабильные АСБ имеют по данным ВСУЗИ некоторые отличительные особенности: признаки положительного ремоделирования, пристеночный тромбоз и большой объем АСБ [357]. Имеется связь между размером липидного ядра бляшки, рассчитанным по данным ВСУЗИ, и риском последующих коронарных событий [358].

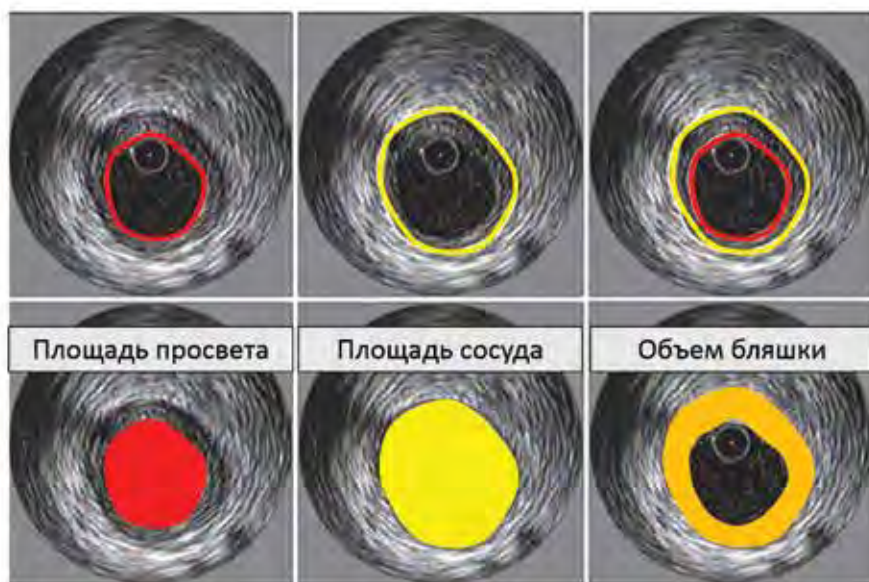


Рис. 23. Анализ изображения ВСУЗИ

Возможности ВСУЗИ существенно расширяются с помощью цветового картирования цифровых изображений (виртуальная гистология, ВГ). Это метод анализа изображений ВСУЗИ, который основан на цветовой дифференциации компонентов бляшки на основании их эхоплотности. При виртуальной гистологии определяются четыре составляющих компонента АСБ: фиброзный (зеленый цвет), фиброзно-липидный (светло-зеленый цвет), некротический (красный цвет) и кальцинированный (белый цвет) (рис. 24Б). Такой подход облегчает визуальное разграничение различных гистологических структур АСБ: липидную, фиброзную и кальцинированную. Виртуальная гистология с высокой точностью позволяет выявить нестабильные АСБ. Как правило, они имеют большой объем, тонкую капсулу, крупное некротическое ядро и сопровождаются положительным ремоделированием, признаками надрыва

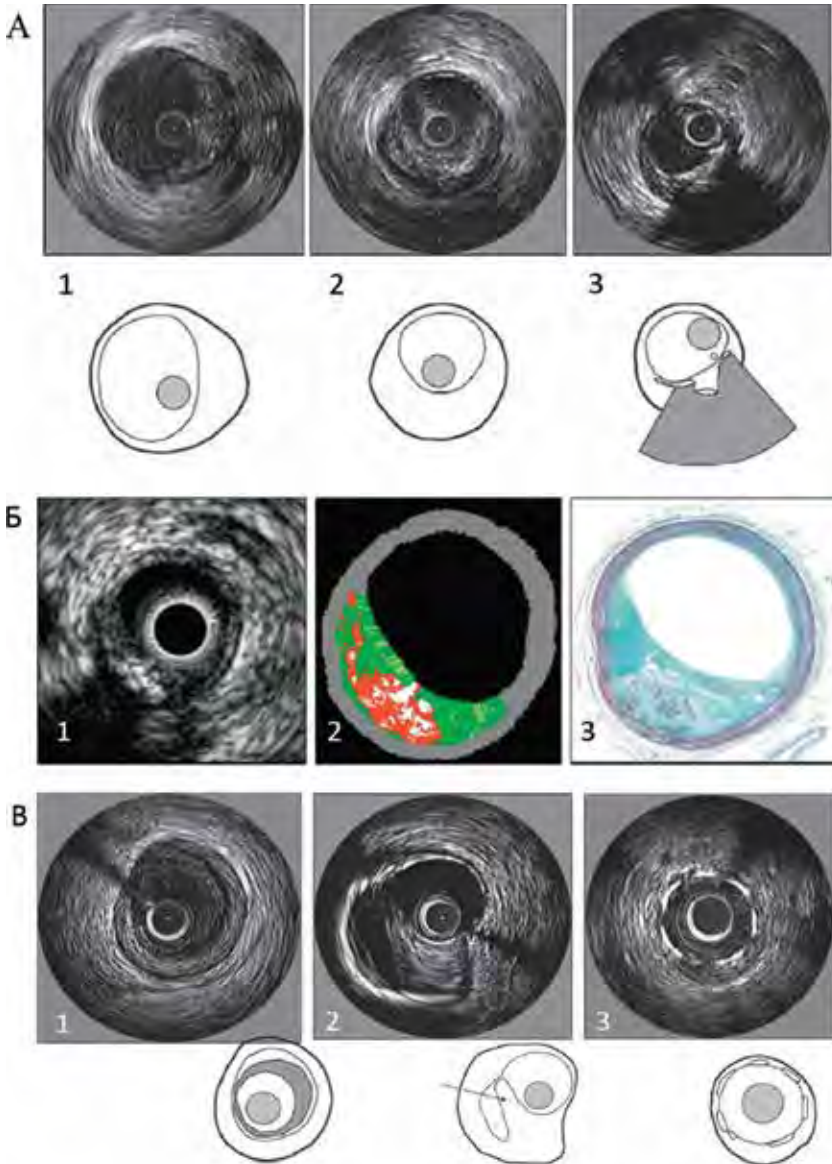


Рис. 24. А. 1 – мягкая эхонегативная АСБ, 2 – фиброзная АСБ, 3 – кальцинированная АСБ. Б. 1 – ВСУЗИ-картина АСБ, 2 – виртуальная гистология, 3 – морфологический срез АСБ. В. 1 – тромбоз сосуда, 2 – диссекция сосуда, 3 – страты установленного стента

капсулы бляшки и пристеночным тромбозом [347, 356]. Разрешающая способность метода 110–150 мкм [359, 360]. При сравнении значений ВСУЗИ-ВГ с гистологическими данными КА установлено, что чувствительность метода для определения кальцификации составляет 100%, фиброза – 94%, липидного пула – 84% [361].

Одной из важнейших особенностей ВСУЗИ является возможность визуализации наиболее опасного типа АСБ – фиброатером с тонкой капсулой (ФАТК). Было показано, что ФАТК достоверно чаще визуализируется у пациентов с ОКС, нежели у пациентов со стабильной ИБС, 83% ФАТК располагаются в пределах 40 мм от ствола ЛКА [362]. Результаты исследования CULPLAC показали, что у больных ОКС наиболее частым фенотипом АСБ является ФАТК с крупным некротическим ядром и индексом ремоделирования $> 1,05$ [363]. Существует классификация атеросклеротических бляшек по данным ВСУЗИ.

1. Патологическое утолщение интимы: АСБ занимает $> 40\%$ площади поперечного сечения артерии и может содержать все компоненты, но в основном фиброзно-липидный. Некротическое ядро и кальциноз составляют $< 10\%$ от общего объема АСБ.
2. Фиброзная АСБ: АСБ занимает $> 40\%$ площади поперечного сечения артерии, некротическое ядро и кальций составляют $< 10\%$ от общего объема, фиброзно-липидный компонент $< 15\%$.
3. Фиброзно-кальцинированная АСБ: занимает $> 40\%$ площади поперечного сечения артерии, в основном состоит из фиброзной ткани с содержанием кальция $> 10\%$ и объемом некротического ядра $< 10\%$ от общего объема АСБ.
4. Фиброатерома: АСБ с содержанием некротического ядра $> 10\%$ от общего объема АСБ, с хорошо визуализируемой толстой фиброзной капсулой.
5. Фиброатерома с тонкой капсулой: АСБ занимает $> 40\%$ площади поперечного сечения артерии. ВСУЗИ позволяет косвенно судить о наличии тонкой капсулы по отсутствию фиброзной ткани, отделяющей просвет сосуда от некротической части, по большому некротическому ядру ($> 10\%$) и содержанию кальция, занимающему менее 10% от общего объема АСБ.
6. Кальцинированная фиброатерома с тонкой капсулой (с содержанием кальция $> 10\%$ от общего объема АСБ).

В рамках многоцентрового исследования PROSPECT, включившего около 700 больных с ОКС, которым провели стентирование КА, было показано, что более 50% последующих коронарных осложнений не было связано со стентированной артерией. В случае выявления АСБ с тонкой фиброзной покрывкой относительный риск осложнений увеличивался в 3,8 раза. Если АСБ с тонкой фиброзной покрывкой сочеталась с объемом АСБ $> 70\%$ площади поперечного сечения артерии, риск увеличивался почти в 11 раз. Вместе с тем выраженное сужение просвета артерии, визуализируемое как при КАГ, так и с помощью ВСУЗИ, практически не влияло на прогноз [364]. Таким образом, большинство бляшек, которые впоследствии

привели к коронарным осложнениям, не вызывало существенного сужения просвета коронарной артерии по данным КАГ, но имело признаки нестабильности по данным ВСУЗИ-ВГ [358]. Эти результаты были подтверждены в исследованиях VIVA [365] и ATEROMA [366].

ВСУЗИ позволяет выявить разрыв АСБ, при этом результаты совпадают с данными аутопсии. Надрыв бляшки или диссекция коронарной артерии на ВСУЗИ определяется как полость в стенке сосуда с наличием крови и надрывом интимы. Тромб определяется как относительно эхонегативная гетерогенная слоистая структура (рис. 24В). По данным G. Rodriguez-Granillo et al., у 50% больных ОКС выявлялись разрывы АСБ, которые отличались большой площадью поперечного сечения и выраженным положительным ремоделированием [367]. При этом АСБ, склонные к разрыву, имеют больший объем по сравнению со стабильными АСБ [368]. По данным Hong et al., разрыв АСБ в инфаркт-связанной артерии по данным ВСУЗИ выявляется у 66% больных с ИМ и у 27% пациентов со стабильной ИБС, в симптом-несвязанных артериях – у 17 и 5% соответственно [369]. Похожие данные, указывающие на то, что нестабильные АСБ определяются как в симптом-связанных, так и в симптом-несвязанных артериях, были получены и в других исследованиях [370–372].

Преимущественная локализация АСБ, в том числе ФАТК, обусловлена местным напряжением сдвига, то есть сопротивлением, возникающим между током крови и эндотелием сосудистой стенки [373]. ВСУЗИ может оценить местное напряжение сдвига, создаваемого кровотоком, для чего используются трехмерные реконструкции сосудов и рассчитываются показатели гидродинамики. АСБ формируются чаще в участках с низким сопротивлением сдвига, но в зонах с высоким сопротивлением сдвига увеличивается риск разрыва АСБ [374]. Результаты проспективного исследования PREDICTION указывают на то, что большой объем АСБ и низкое местное напряжение сдвига являются неблагоприятными прогностическими факторами [375].

Перспективной методикой ВСУЗИ является **эластография**. Метод позволяет оценивать механические свойства сосуда, он основан на различной эластичности тканей разной плотности, в результате чего они имеют различные скорости деформации (СД) в ответ на механическое раздражение (пульсовую волну) [376, 377]. Нестабильные АСБ отличаются высокой скоростью деформации в области фиброзной покрышки, по сравнению с соседними областями с низкой скоростью деформации [378]. В то же время, согласно данным PROSPECT, эластография не предоставляет дополнительной диагностической ценности для идентификации фиброатером с высоким риском разрыва и для прогнозирования ССО при длительном наблюдении [379].

Использование ВСУЗИ позволяет оптимизировать результаты ЧКВ. Оценка морфологии АСБ может повлиять на выбор стратегии вмешательства. Например,

наличие ультразвуковых признаков выраженного кальциноза АСБ с отсутствием эффекта баллонной ангиопластики определяет необходимость использования ротационной атерэктомии. После выполнения ЧКВ ВСУЗИ помогает оценить площадь просвета, аппозицию стента и наличие осложнений (рис. 24В).

Методики ВСУЗИ претерпевают постоянное развитие. Современное ВСУЗИ высокого разрешения и использование датчиков с частотой 60 МГц и большой скоростью протяжки датчика позволяет приблизиться к разрешающей способности оптической когерентной томографии, сохраняя преимущества ультразвука в отношении визуализации сосудистой стенки. ВСУЗИ такого качества позволяет визуализировать процессы стабилизации АСБ (в частности уменьшение объема липидного ядра), например на фоне терапии статинами [380].

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Внутрисосудистая оптическая когерентная томография (ОКТ) по способу получения изображения близка к УЗИ и основана на излучении и поглощении тканями волн инфракрасного спектра [381]. ОКТ позволяет визуализировать с высокой точностью стенку КА и компоненты атеросклеротической АСБ: фиброзную капсулу, липидную часть, прилегающую к фиброзной покрышке, кальциноз. При помощи ОКТ можно определить степень инфильтрации фиброзной покрышки клетками воспаления, пристеночный тромбоз, тромбоз и рестеноз стента, неоинтиму, неоваскуляризацию АСБ и неоатеросклероз [382–384]. Пространственная разрешающая способность светового датчика (интерферометра), используемого при ОКТ, составляет 10–15 мкм (у ВСУЗИ – порядка 80–120 мкм), поэтому ОКТ позволяет точно определять толщину фиброзной капсулы [385]. По сравнению с ВСУЗИ ОКТ облегчает идентификацию гиперплазии интимы, внутренней и наружной эластических мембран, а также эхопозитивных зон. Развитие технологии ОКТ привело к появлению методики ОКТ в частотной области, которая характеризуется быстрой протяжкой (40 мм/с), высоким качеством изображения, отсутствием необходимости в окклюзирующем баллоне и получением изображения поперечного среза в реальном времени [386].

ОКТ выполняется с использованием внутрисосудистого датчика, аналогичного датчику ВСУЗИ. Датчик находится в специальном защитном футляре, который перед началом работы заполняется контрастным веществом. Поскольку кровь является средой, которая поглощает и излучает инфракрасные лучи, для получения качественного изображения на ОКТ необходимо создать прозрачную среду в просвете артерии. Это достигается путем промывания артерии небольшим количеством (около 10–15 мл) контрастного вещества. Скорость протяжки современных датчиков для ОКТ составляет около 5–7 секунд, что не вызывает ишемии миокарда и не требует длительного введения контрастного препарата [382, 383].

Несмотря на свою высокую разрешающую способность, ОКТ обладает низкой глубиной проникновения (около 2–3 мм), что ограничивает использование в сосудах большого диаметра (более 6 мм) и не позволяет четко определить наличие признаков ремоделирования артерии [382, 383, 387, 388]. Необходимость создания прозрачной среды в сосуде делает затруднительным использование ОКТ при оценке устьевых поражений коронарных артерий (например, устья ствола ЛКА или устья ПКА). Лучше всего ОКТ подходит для оценки структур, поверхностно расположенных по отношению к просвету артерии. Глубинные структуры АСБ и особенности ремоделирования сосуда лучше определяются с помощью ВСУЗИ с ВГ [389].

Стандартное изображение, получаемое при ОКТ, так же как и при выполнении ВСУЗИ, состоит из трех компонентов: катетер, просвет сосуда и стенка артерии (рис. 25).



Рис. 25. Стандартное изображение ОКТ (нормальный сосуд)

Так же как и ВСУЗИ, ОКТ позволяет определить минимальную площадь просвета сосуда, протяженность поражения, наличие поражений неатеросклеротического генеза и морфологию бляшки. ОКТ позволяет визуализировать и измерять компоненты нестабильных АСБ: тонкую фиброзную капсулу (толщиной менее 0,65 мм) и липидное ядро [387, 390]. Интима (обычно толщиной 3–4 мкм) визуализируется при ОКТ ярким сигналом внутренней эластической мембраны, медиа представлена темным и гомогенным сигналом, адвентиция – сигналом высокой интенсивности. Фиброзные АСБ визуализируются яркими и гомогенными, богатые липидным компонентом – сигналом низкой интенсивности с нечеткими границами. Кальцинированные АСБ выглядят как сигнал низкой интенсивности с резко очерченными границами (рис. 26).

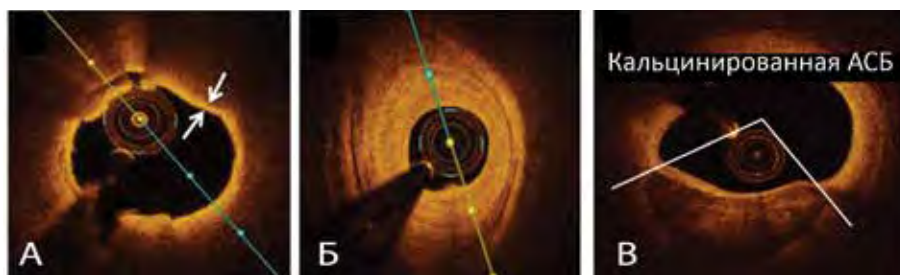


Рис. 26. А – липидная АСБ с тонкой покрывкой, Б – фиброзная АСБ, В – кальцинированная АСБ

Одним из важных преимуществ ОКТ является возможность четкой визуализации повреждений интимы и покрывки АСБ: диссекции, разрыва, эрозии покрывки [391–393]. С помощью ОКТ удалось установить, что диссекция чаще возникает на границе АСБ и неизменной артерии. Диагностика диссекции бляшки основана на визуализации тонких подвижных краев надорванной интимы (медии) в просвете артерии. Разрыв определяется как дефект покрывки АСБ с образованием полости в АСБ, в этой зоне липидный пул контактирует с просветом сосуда. Эрозия выглядит как потеря непрерывности покрывки без образования полости (рис. 27).



Рис. 27. А – диссекция коронарной артерии, Б – эрозия покрывки АСБ, В – разрыв АСБ

По некоторым данным, разрывы и эрозии покрывки АСБ при ОИМ наблюдаются с помощью ОКТ намного чаще, чем при ангиоскопии и ВСУЗИ [394]. Пристеночные тромбы визуализируются как массы, выступающие в просвет сосуда. При этом красные (эритроцитарные) тромбы идентифицируются как структура в просвете артерии с сигналом высокой интенсивности, дающая тень, за которой сигнал полностью экранирован, а белые (лейкоцитарные и тромбоцитарные, более характерные для КА) визуализируются как образования с интенсивным сигналом,

которые проецируются на стенку сосуда и поглощают сигнал, но в меньшей мере, чем красные [389]. Частота обнаружения тромботических масс у пациентов с ОИМ с использованием ОКТ также значительно выше, чем с помощью ВСУЗИ.

Высокая плотность макрофагов на фиброзной покрышке может оказаться очень важным фактором для определения риска разрыва ФАТК. При помощи ОКТ в определенной степени возможно идентифицировать участки с высокой интенсивностью сигнала как инфильтрацию фиброзной покрышки клетками воспаления [395, 396]. Несмотря на то что метод позволяет визуализировать скопления воспалительных клеток лишь размером > 30 мкм, эти данные имеют высокую корреляцию с иммуногистохимическим анализом [397]. При этом инфильтрация АСБ макрофагами у больных ОКС присуща не только симптом-связанным, но и симптом-несвязанным артериям, однако в ФАТК и в области разрыва АСБ плотность макрофагов выше, чем в участках без разрыва [398, 399]. Большая плотность макрофагов обнаружена у пациентов с нестабильной стенокардией в различных участках артерий, как в фиброзных, так и в богатых липидами АСБ [395, 396].

Метод ОКТ также дает возможность идентифицировать неоваскуляризацию (*vasa vasorum*) в АСБ, которая является одним из признаков нестабильности и выглядит как микроскопические каналы [400]. Имеются данные о более высокой плотности *vasa vasorum* у пациентов ОКС с нестабильными АСБ [401].

В настоящее время ОКТ наиболее широко используется при проведении коронарного стентирования. Страты (ячейки) стента визуализируются как сплошные полосы, поскольку металл не пропускает свет. Это дает возможность оценить с помощью ОКТ распространение неоинтимы на стратах стентов и позволяет определить толщину слоя ее гиперплазии [402–404]. Показано, что ОКТ является ценным методом для выбора оптимального места установки стента, для визуализации осложнений при имплантации стентов – мальаппозиции, деформации стента, диссекции стенки сосуда, протрузии ткани между стратами стента [404, 405]. Также ОКТ используется для определения нахождения коронарного проводника в истинном или ложном просвете сосуда при реканализации хронических тотальных окклюзий и диссекций коронарных артерий. В отдаленном периоде использование ОКТ дает возможность оценить скорость и степень эндотелизации стента, что является важным предиктором позднего и очень позднего тромбоза стента. ОКТ является единственным методом, позволяющим оценить непосредственные и отдаленные результаты стентирования коронарных артерий биоразстворимыми сосудистыми каркасами (БСК), поскольку они не рентгенконтрастны и плохо визуализируются при ВСУЗИ (рис. 28).

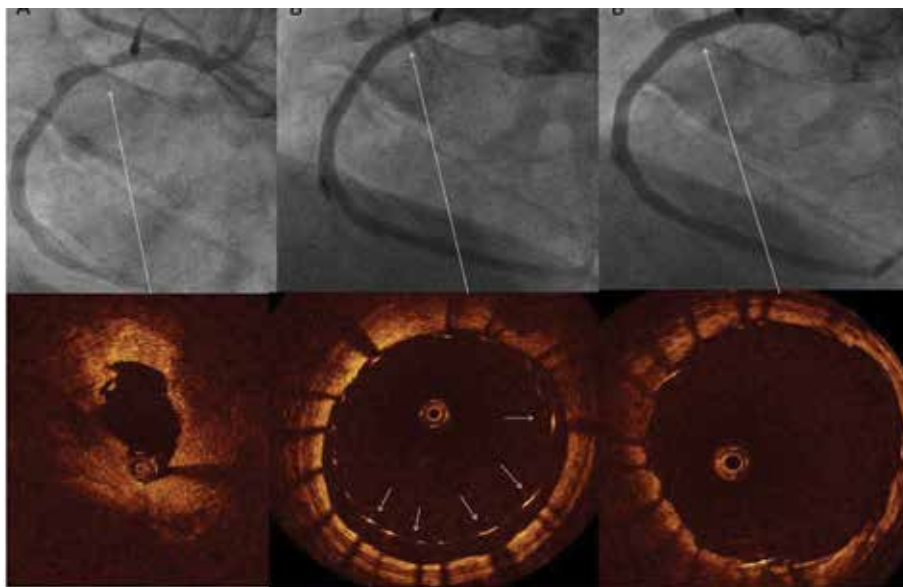


Рис. 28. Использование ОКТ для оптимизации результатов ЧКВ. А. Осложненная липидная АСБ с тонкой покрышкой и пристеночным тромбозом. Б. Результат стентирования. Стрелками указана мальаппозиция балок стента. В. Результат стентирования после оптимизации и дополнительной дилатации стента

ДРУГИЕ ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ

Коронарная **ангиоскопия** является методом прямой визуализации просвета артерии. Она позволяет изучать морфологию АСБ и выявлять пристеночные тромбы и повреждения стенки. По данным ангиоскопии принято разделять АСБ на желтые (с тонкой капсулой, богатые липидами) и белые (с толстой капсулой и большим количеством фиброзной ткани) [406]. При сопоставлении данных ВСУЗИ и ангиоскопии было показано, что желтые АСБ обладают повышенной растяжимостью, сниженной жесткостью и положительным ремоделированием. Белые, или стабильные, АСБ обладают обратными характеристиками [407]. Показана корреляция толщины фиброзной покрышки бляшки с ее цветом: интенсивно-желтые АСБ имеют наименьшую толщину покрышки, 80% из них составляют ФАТК [408]. В исследованиях было показано, что ОКС развивается достоверно чаще у пациентов с ангиоскопически желтыми АСБ [409, 410]. Существенным преимуществом ангиоскопии является визуализация пристеночного тромбоза. У пациентов, перенесших ОКС, АСБ с пристеночным тромбозом определялись при КАГ лишь в 15–20%

случаев, тогда как при ангиоскопии – у 80–90% больных [411, 412]. При этом частота выявления тромбоза имела прямую корреляцию с интенсивностью желтого цвета [406].

Основным неудобством метода являются необходимость замещения крови изотоническим раствором натрия хлорида, а также субъективность оценки, невозможность изучения мелких сосудов. В целом, несмотря на то что методика ангиоскопии имеет давнюю историю, ее применение в клинической практике ограничено в связи со сложностью проведения, трудностью интерпретации результатов и небольшой информацией о внутренней структуре АСБ.

Метод спектроскопии в ближней инфракрасной области (**БИК-спектроскопии**) основан на том, что разные ткани поглощают свет с различными длинами волн. При этом образуется спектрограмма поглощения, позволяющая определить химический состав ткани. Разработан способ анализа липидного состава бляшек непосредственно в коронарных сосудах с помощью специального катетера. Оказалось, что именно в диапазоне, близком к инфракрасному, хорошо различим липидный компонент АСБ. Исследование SPECTACL, в котором проводилось сопоставление данных спектроскопии КА и аутопсии у больных ИБС, показало, что БИК-спектроскопия позволяет с большей точностью выявлять АСБ с липидным ядром [413]. Это позволяет использовать данную методику для исследования динамики содержания липидов в АСБ на фоне терапии статинами (исследование YELLOW) [414]. БИК-спектроскопия позволила оценить распределение различных типов АСБ в КА. В симптом-несвязанных сосудах у больных со стабильной ИБС и ОКС АСБ с крупным липидным ядром в основном располагаются в проксимальных участках передней нисходящей и огибающей артерий [415]. БИК-спектроскопия также помогает определить поверхностные липидные включения, чреватые высоким риском эмболии во время стентирования. В настоящее время при ЧКВ чаще используется комбинация БИК-спектроскопии и ВСУЗИ в едином устройстве. Это позволяет получать ультразвуковое и инфракрасное изображение с помощью одного катетера для сопоставления анатомии и химического состава стенки артерии. Результаты БИК-спектроскопии отражаются в виде хемограммы сосудистой стенки, с цветовым картированием зон с высокой вероятностью выявления липидного ядра [416]. Имеются данные, указывающие на то, что с помощью такой диагностики, за счет более точного определения длины АСБ и общей тяжести поражения, удастся снизить частоту развития периперационных осложнений при стентировании [417].

Метод **термографии** позволяет выявить участки повышенной температуры в ткани. Его применение в кардиологической практике основано на том, что нестабильные АСБ инфильтрированы воспалительными клетками, интенсивно потребляющими глюкозу и кислород с выделением тепла. Температурное разрешение

современных катетеров для термографии составляет порядка 0,02 °С, пространственное – 0,5 мм. Показано, что у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ температура бляшек выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией [416, 418]. В то же время результаты ряда исследований показали, что изменения давления в коронарных сосудах и сам кровоток меняют температуру на поверхности артерии. Кроме того, температурная неоднородность поверхности участков стенки с АСБ может быть обусловлена артефактами [419]. Метод обладает и другими ограничениями: для точного измерения температурной неоднородности необходима временная окклюзия сосуда, расстояние от датчика до стенки сосуда должно быть < 0,5 мм, что может травмировать стенку сосуда. С учетом этого, а также в связи с технической сложностью, метод термографии в настоящее время используется главным образом в экспериментальных исследованиях.

Метод **внутрисосудистой магнитно-резонансной томографии** (ВС-МРТ) предусматривает введение внутрисосудистой радиочастотной катушки в КА. Различные компоненты АСБ имеют разный химический состав, содержание воды и белковых молекул, и благодаря этому ВС-МРТ позволяет визуализировать компоненты АСБ – некротическое ядро, фиброзную покрышку и воспалительный инфильтрат [277, 278, 420]. При ВС-МРТ возможна визуализация пристеночного тромба и оценка его размера и расположения [276]. Имеются предварительные данные о преимуществе ВС-МРТ в определении липидных и кальцинированных компонентов АСБ по сравнению с ВСУЗИ [280, 421].

В таблице 10 представлены возможности инвазивной оценки атеросклеротического поражения.

Таблица 10. Сравнительные возможности инвазивных методов исследования атеросклеротического поражения [351]

Методика	Возможности	Стеноз просвета	Стенка сосуда	Липидный компонент	Фиброз	Кальций	Тромбоз	Воспаление	Прогнозирование событий
Ангиография	Степень стеноза	+	-	-	-	+/-	+/-	-	+/-
ВСУЗИ (эластография, пальпография, ВГ)	Объем АСБ, просвет сосуда, экзогенность (структурная гетерогенность), состав АСБ, выявление ФАТК	+	+	+/-	+	+	+/-	-	+/-
Ангиоскопия	Липидное ядро, покрышка (цвет АСБ), тромбоз, эрозии	-	-	+	+	-	+	-	+/-
ОКТ	Толщина покрышки, обнаружение разрыва, тромбоза АСБ, макрофагальная инфильтрация	+	+	+	+	+	+	-	?
Термография	Температура АСБ, макрофагальная инфильтрация	-	-	?	?	?	?	+	+/-
БИК-спектроскопия	Липидное ядро, макрофагальная инфильтрация	-	-	+	+	+	-	-	?
Внутрисосудистая МРТ	Состав АСБ (липиды, фиброзная ткань, кальций)	-	-	+	+	+	+/-	-	?

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ДИСЛИПИДЕМИЙ

СЕРГИЕНКО И. В., КУХАРЧУК В. В.

Применительно к атеросклерозу и дислипидемиям понятия «профилактика» и «лечение» в большой степени пересекаются и между ними нет четкой грани. Это связано с тем, что в лечении больных всех категорий риска, в том числе умеренного и низкого, большая роль уделяется коррекции факторов риска, то есть собственно профилактике. Терапия дислипидемий включает два основных компонента:

1. Немедикаментозная терапия, направленная на изменение образа жизни и на коррекцию основных факторов риска.
2. Медикаментозная терапия, к которой прибегают у больных очень высокого и высокого риска, а также у лиц без клинических проявлений атеросклероза, но с выраженной дислипидемией [67].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Немедикаментозная профилактика является крайне важной составляющей лечения. Ее вклад в предотвращение сердечно-сосудистых событий столь же высок, как и вклад медикаментозной терапии. Доказательством этому служат результаты финского исследования «Северокарельский проект» (1971–1995), в котором был сделан акцент на пропаганду вреда курения и на изменение характера питания – отказ от фаст-фуда и включение в рацион овощей и фруктов. Это привело к снижению количества курящих с 52 до 32%, к снижению систолического АД со 147/92 до 143/84 мм рт. ст., снижению уровня ХС с 7,1 до 5,8 ммоль/л. В результате смертность от ИБС снизилась на 73% в Северной Карелии и на 65% в Финляндии [423].

Немедикаментозная терапия включает:

1. Соблюдение диеты.
2. Контроль артериальной гипертензии.
3. Прекращение курения.
4. Повышение уровня физической активности.
5. Адекватную терапию заболеваний, вызывающих вторичную дислипидемию (диабет, гипотиреоз, нефрит, хронический алкоголизм, ожирение и др.).

Диета является важным фактором коррекции дислипидемий. В случаях выраженной дислипидемии диета назначается совместно с врачом-диетологом. Основные принципы диетотерапии:

1. Ограничение насыщенных жиров и замена их ненасыщенными жирами (маслами), которые при этом должны составлять не более 40% от общего числа калорий.
2. Преобладание в диете сложных углеводов и грубой клетчатки (не менее 60% от общего числа калорий).
3. Ограничение поступающего с пищей холестерина (< 300 мг/сут, для больных высоким риском < 200 мг/сут).

Пациентам рекомендуется избегать продуктов с высоким содержанием жиров животного происхождения (молоко, сливки, сметана, жирные сорта мяса). Рекомендуется чаще использовать в рационе овощи и фрукты, рыбу, нежирные сорта мяса и молочных продуктов, растительное масло.

В последнее время в рекомендациях по коррекции дислипидемии обращают внимание на возможность более широкого применения растительных стеролов и станолов (аналогов холестерина, содержащихся в растениях). Эти стеролы блокируют (замедляют) всасывание холестерина в кишечнике из продуктов животного происхождения. Рекомендуемая доза растительных стеролов/станолов 2-3 г/сут. К наиболее известным продуктам, содержащим растительные стеролы/станолы, относятся маргарин и некоторые йогурты. Другой важной пищевой добавкой является красный дрожжевой рис, который по своей гиполипидемической активности сопоставим с приемом 10–20 мг ловастатина. Однако в России эти пищевые добавки, так же как и растительные стеролы и станолы, пока не получили распространения.

Весьма популярными являются средиземноморская и скандинавская диеты. Средиземноморская диета получила известность в конце 1950-х гг., когда стали известны результаты исследования «7 стран» (A. Keys, M. Keys). Основу средиземноморской диеты составляет питание с преимущественным потреблением продуктов моря (рыба), овощей, фруктов, орехов, оливкового масла, красного вина и с низким содержанием в диете мясных продуктов, жиров животного происхождения, молочных продуктов с высоким содержанием жира. Диета стала популярной после того, как выяснилось, что у жителей стран Средиземноморья наблюдалась наиболее низкая частота сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, по сравнению с другими странами Европы [424].

Скандинавская диета также является системой питания и образа жизни, она больше подходит для жителей северных стран, поскольку наиболее приближена к привычному для них климату и образу жизни. Диета исключает полуфабрикаты, сладкое, алкоголь, ограничивает использование консервированных продуктов. При приготовлении пищи исключают жарение, отдавая предпочтение блюдам в тушеном, вареном и печеном виде, заправленным рапсовым маслом, ограничивают потребление соли. Важную роль играет употребление рыбы (лосось, тунец,

сельдь), содержащей много омега-3-полиненасыщенных жирных кислот – важно-го фактора в предупреждении атеросклероза [425].

В Российских рекомендациях по коррекции дислипидемии (VII пересмотр, 2019) приведены следующие диетические рекомендации, учитывающие все рациональные положения существующих диет:

1. Следует употреблять разнообразную пищу. Калорийность рациона должна быть достаточной для поддержания нормального веса, предупреждать развитие ожирения или избыточной массы тела.
2. Предпочтение в диете должно отдаваться фруктам, овощам, бобовым, орехам, цельнозерновым крупам и хлебу, рыбе с высоким содержанием омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).
3. Продукты, содержащие насыщенные жирные кислоты (НЖК) следует чаще заменять продуктами, содержащими моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, что обеспечивает содержание в рационе не более 35% общего жира, не более 1% трансжиров и не более 300 мг холестерина в сутки.
4. Потребление соли снизить до 5 г в сутки.
5. Возможно умеренное потребление алкоголя: до 20–30 г в день для мужчин и 10–20 г в день для женщин, с обязательным соблюдением безалкогольных дней. У больных с гипертриглицеридемией употребление алкоголя не рекомендуется.
6. Ограничить употребление сладостей и продуктов, содержащих сахар, особенно лицам с гипертриглицеридемией и метаболическим синдромом [67].

Рекомендации ESC (2019), касающиеся диеты, приведены в таблице 11.

Отказ от курения часто оказывается непростой задачей для пациента. Однако врач должен активно убеждать пациента в необходимости прекращения курения, поскольку отказ от этой вредной привычки зачастую играет не менее важную роль в профилактике атеросклероза, чем прием медикаментов.

Вес тела и физическая активность. Избыточный вес за счет ожирения способствует развитию дислипидемии. Избыточный вес определяется при индексе массы тела (ИМТ) от 25 до 30 кг/м², ожирение – при ИМТ > 30 кг/м². Критерием абдоминального ожирения является также окружность талии: у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см.

Для поддержания нормальной массы тела пациентам с дислипидемией рекомендуется выполнять регулярные физические упражнения умеренной интенсивности и аэробной направленности. Постоянная тренировка ведет к снижению уровня ТГ и повышению уровня защитного ХС ЛВП, что в свою очередь сопровождается снижением АД, уменьшением инсулинорезистентности, улучшением функции эндотелия. Рекомендуемый уровень физической активности – 30–45 минут 3-4 раза

Таблица 11. Рекомендуемые продукты и способы их приготовления [168]

	Предпочтительно	Умеренно	Избегать
Злаковые	Цельнозерновые культуры	Хлеб, рис, макароны, бисквиты, поп-корн	Жирная выпечка, маффины, пироги, круассаны
Овощи	Сырые или обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные на масле или майонезе
Бобовые	Чечевица, горох, бобы, соевые		
Фрукты	Свежие или замороженные	Сушеные, желе, джемы, в консервах, сорбеты, в мороженом, соки	
Сладости	Низкокалорийные	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Пирожные, мороженое, фруктоза, газированные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, птица без кожи	Постное мясо, баранина, свинина, говядина, морепродукты, моллюски	Сосиски, саями, бекон, ребра, хот-доги, субпродукты
Диетические продукты, яйца	Обезжиренное молоко, йогурт	Молоко/сыр с низким кол-вом жиров, яйца	Обыкновенные сыр, молоко, сливки, йогурт
Приправы	Уксус, горчица, безжировые заправки	Оливковое масло, маргарин, майонез, кетчуп, заправки	Трансжиры, твердые маргарины, пальмовое, кокосовое масло, жир бекона
Орехи		Все несоленые	Кокос
Вид приготовления	Гриль, варка, тушение	Жарка	Жарка в масле

в неделю на фоне ЧСС = 65–70% от максимальной для данного возраста. Максимальная ЧСС рассчитывается по формуле: $220 - \text{возраст (годы)}$. Больным с ИБС и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы режим тренировочных нагрузок подбирается индивидуально с учетом результатов нагрузочного теста. Физическая нагрузка также эффективна для коррекции метаболических нарушений и предотвращения СД 2. Больным с ИБС, АГ и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы следует избегать интенсивной физической нагрузки, участия в соревнованиях, тяжелой физической работы, из-за опасности обострения основного заболевания или развития тяжелых осложнений (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков сердца, гипертонический криз, инсульт и т. п.).

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Гиполипидемическая терапия необходима для достижения целевых уровней (ЦУ) липидов. Обычно в качестве мишени используют уровень ХС ЛНП. Целевой уровень ХС ЛНП зависит от категории риска пациента. Важно не просто назначить гиполипидемический препарат, например статин, а снизить ХС ЛНП до определенного уровня. В соответствии с Российскими рекомендациями (2019) целевые уровни ХС ЛНП составляют у пациентов:

- экстремального риска – $< 1,4$ ммоль/л, оптимальный целевой уровень $< 1,0$ ммоль/л;
- очень высокого риска – $< 1,4$ ммоль/л и снижение уровня ХС ЛНП более чем на 50%;
- высокого риска – $< 1,8$ ммоль/л и снижение уровня ХС ЛНП более чем на 50%;
- умеренного риска – $< 2,6$ ммоль/л;
- низкого риска – $< 3,0$ ммоль/л [67].

Существует ЦУ и для ХС не-ЛВП: $< 2,2$, $< 2,6$ и $< 3,4$ ммоль/л для больных очень высокого, высокого и умеренного риска соответственно, однако эта цель вторична. Ориентироваться на уровень ХС не-ЛВП целесообразно у больных с СД, метаболическим синдромом, при уровне ТГ $> 4,5$ ммоль/л, а также при низком уровне ХС ЛНП. Для уровня ХС ЛВП и ТГ нет целевых значений, однако желателен уровень ХС ЛВП $> 1,0$ ммоль/л у мужчин, $> 1,2$ ммоль/л у женщин и уровень ТГ $< 1,7$ ммоль/л, поскольку такие уровни связаны с меньшим риском развития ССО [168].

К гиполипидемическим препаратам, эффективность и безопасность которых доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях, относятся:

1. Ингибиторы синтеза холестерина – статины.
2. Ингибиторы всасывания ХС в кишечнике – эзетимиб.
3. Антитела к *PCSK9*.
4. Производные фиброевой кислоты – фибраты.

5. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.
6. Секвестранты желчных кислот [62].

Статины. Статины конкурентно ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу, ключевой фермент синтеза холестерина на этапе превращения ацетил-КоА в мевалоновую кислоту [426]. Блокирование синтеза ХС на раннем этапе не вызывает накопления промежуточных метаболитов в этой многоступенчатой реакции, что во многом объясняет отсутствие токсических проявлений при терапии статинами [427]. Статины – наиболее обоснованный выбор при проведении гиполипидемической терапии у больных СД 2. Эти препараты по результатам множества многоцентровых исследований доказали высокую эффективность не только в коррекции дислипидемий, но и значимом снижении риска ССО у этой категории больных. В России зарегистрированы следующие статины: ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин [62].

Ловастатин является продуктом ферментации грибов *Aspergillus terreus* и первым из статинов, одобренным Американским комитетом по контролю за пищевыми продуктами и средствами медицинского назначения (FDA) в 1987 г. В рандомизированном клиническом исследовании AF/Tex CAPS по первичной профилактике, которое завершилось в 1998 г., ловастатин снижал уровни ОХС и ХС ЛНП на 19 и 27% соответственно. В результате лечения в основной группе частота внезапной смерти, ИМ, новых случаев стенокардии снизилась на 37% по сравнению с группой плацебо. Таким образом, исследование послужило основанием для назначения статинов с целью первичной профилактики ИБС. Препарат назначают в дозе 20–40 мг/сут после ужина, поскольку синтез ХС более интенсивно протекает в ночное время. Максимальный эффект проявляется через 10–14 дней от начала терапии. В настоящее время в связи с появлением других более эффективных статинов ловастатин в клинической практике назначается все реже.

Симвастатин по своей структуре близок к ловастатину и отличается от него наличием в молекуле всего лишь одной метильной группы. Однако по своей гиполипидемической активности симвастатин практически вдвое превосходит ловастатин. Эффективность симвастатина по предупреждению коронарных осложнений у больных высокого риска была продемонстрирована в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, из которых наиболее известными и цитируемыми являются исследования 4S и HPS (Heart Protection Study). Частота ССО в исследовании 4S снижалась на 34%, в исследовании HPS – на 24%, причем вне зависимости от исходного уровня ХС. В исследовании 4S также участвовала большая группа пациентов с СД 2, но уже в рамках вторичной профилактики ССО, в которой было выявлено снижение риска ССО у больных СД 2, принимавших симвастатин в дозе

от 20 до 40 мг/сут, на 42% по сравнению с группой плацебо. В HPS было изучено влияние длительного приема статинов на выживаемость больных с исходно высоким риском смерти от ИБС, при этом у значительной части пациентов был диагностирован сопутствующий СД 2. Применение статинов больными СД 2 без клинических признаков ИБС позволило снизить смертность от СС-причин на 20%, частоту развития нефатального ИМ – на 37% [428]. Исследование HPS подтвердило высокую эффективность симвастатина для снижения риска ССО как для первичной, так и для вторичной профилактики. По данным метаанализа СТТ (Cholesterol Treatment Trialists), эффективность статинов у больных СД не зависела от сердечно-сосудистого анамнеза, наличия факторов риска ССО (АГ, курение, ожирение, снижение функции почек, низкий уровень ХС ЛВП) или исходного уровня ХС ЛНП (кроме тех случаев, когда он был ниже 2,6 ммоль/л) [429]. Благодаря результатам данных исследований были внесены изменения в рекомендации по ведению больных СД 2: наличие диабета само по себе требует назначения статина [430]. Симвастатин широко применяется в современной клинической практике и назначается в дозе 20–40 мг/сут после ужина. Назначение симвастатина в дозе 80 мг/сут не рекомендуется из-за высокой вероятности развития побочных явлений (повышение печеночных ферментов, миопатия).

Правастатин, в отличие от ловастатина и симвастатина, является активной лекарственной формой, то есть начинает действовать как ингибитор синтеза холестерина непосредственно при всасывании в кровь. В исследованиях по первичной (WOSCOPS) и вторичной (LIPID) профилактике терапия правастатином сопровождалась снижением числа ССО на 23–28%. Препарат назначают в дозе 20–40 мг/сут, уровень ХС ЛНП снижается при этом на 25–26%. Правастатин выгодно отличается от других статинов тем, что не метаболизируется через систему цитохрома P450, поэтому риск развития побочных явлений при комбинации его с другими препаратами минимален.

Флувастатин – первый синтетический статин, его применяют при IIa и IIb типах дислипидемии. В силу своего относительно слабого гиполлипидемического эффекта, препарат назначают в дозе 40–80 мг/сут. В дозе 80 мг/сут флувастатин снижает уровень холестерина на 22–24%, умеренно снижает уровень ТГ и незначительно повышает концентрацию ХС ЛВП. В силу того, что флувастатин метаболизируется через изоформу цитохрома P450 2C9, он не вступает в конкурентный метаболизм с цитостатиками и не вызывает побочных явлений, наблюдаемых при назначении статинов, которые метаболизируются через изоформу P450 3A4 (ловастатин, симвастатин, аторвастатин). Однако после появления розувастатина, который также метаболизируется посредством цитохрома P450 2C9, стало возможным назначение и розувастатина для лечения пациентов, принимающих цитостатики. Вместе

с тем флувастатин по-прежнему остается статином с наименьшей частотой развития осложнений при его приеме в сочетании с другими препаратами.

Аторвастатин – синтетический статин, который в дозах 40–80 мг/сут снижает уровень ХС ЛНП на 40–50%. В сравнении с другими статинами эффективнее снижает уровень ТГ (на 19–30%). С аторвастатином проведено множество исследований, в том числе по так называемой агрессивной липидснижающей терапии (MIRACL, PROVE IT-TIMI 22, TNT, IDEAL). В этих исследованиях терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут сопровождалась выраженным снижением уровня ХС ЛНП, что в конечном итоге привело к внедрению в клиническую практику новых целевых уровней ХС ЛНП для больных очень высокого риска (1,8, затем 1,5, и, наконец, 1,4 ммоль/л). В этих исследованиях наблюдали значительное, по сравнению с группами умеренной статинотерапии, снижение частоты ССО, таких как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия, коронарная смерть. Исследование REVERSAL было первым, в котором с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования была показана возможность стабилизации атеросклеротической бляшки в коронарных артериях на фоне агрессивной терапии аторвастатином [431]. В исследовании ASCOT, проводившееся в течение 5 лет, были включены 5168 больных с АГ, уровнем ХС < 6,5 ммоль/л, ХС ЛНП < 4,5 ммоль/л, в том числе 25% – с СД 2, изучались эффекты комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии, направленные на уменьшение риска ССО. Аторвастатин снижал риск развития ИМ (нефатальных, бессимптомных и фатальных) на 36%, а риск развития всех ССО и необходимость проведения ЧКВ – на 21% [432]. ASCOT – первое исследование, которое предоставило первые значимые результаты по снижению риска ССО у больных СД 2 в рамках первичной профилактики ССЗ. У этой категории больных аторвастатин в дозе 10 мг/сут продемонстрировал достоверное снижение уровня ХС ЛНП на 34%, риска ССО – на 23% по сравнению с плацебо [432].

В исследовании SPARCL изучалась возможность использования статинов у больных с инсультом. Были включены 4732 больных из 200 центров без ИБС, но с инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, и уровнем ХС ЛНП 1,8–5,0 ммоль/л. Было показано снижение риска повторных ишемических инсультов на 22%, коронарных событий – на 35%, повторных фатальных инсультов – на 43% [433]. Дизайн исследования CARDS исходно подразумевал изучение роли статинов в предупреждении ССО у больных с СД 2. Оценивалось влияние терапии аторвастатином на конечные точки у 2238 больных с СД 2, без ИБС, уровнем ХС ЛНП < 4,14 ммоль/л и ТГ < 6,78 ммоль/л. Исследование было прекращено досрочно ввиду доказанного явного преимущества терапии статинами у этой категории больных: у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут, риск ССО снизился на 37% [434].

В 2014 г. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) опубликовал клинические рекомендации по оценке ССР и коррекции липидного профиля для первичной и вторичной профилактики ССС, в 2016 г. данные рекомендации были обновлены. В этом документе аторвастатин обозначен как препарат первой линии как для первичной, так и для вторичной профилактики ССС. В частности, аторвастатин в дозе 20 мг/сут рекомендован для первичной профилактики ССС у пациентов с 10-летним риском ССС (QRISK2) $\geq 10\%$, в том числе для пациентов с СД, ХБП, у пожилых (≥ 85 лет), а в дозе 80 мг/сут – для вторичной профилактики у пациентов с ССЗ. В низких дозах аторвастатин также может использоваться при подборе лекарственной терапии в случае высокого риска нежелательных явлений. В этом же документе приведен уровень снижения ХС ЛНП в зависимости от дозы статинов (рис. 29).

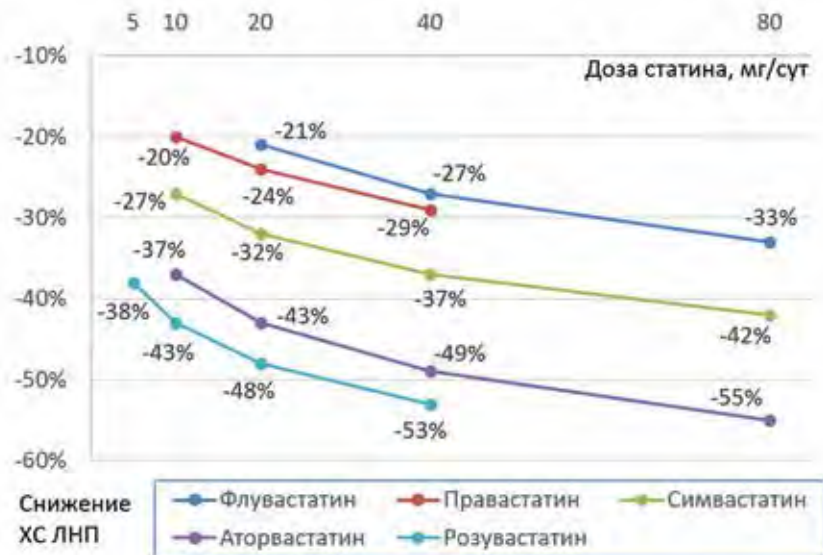


Рис. 29. Снижение уровня ХС ЛНП в зависимости от дозы различных статинов

Препарат назначают в дозах от 10 до 80 мг/сут. Высокие дозы препарата (40–80 мг/сут) показаны главным образом в случаях выраженной гиперлипидемии IIa и IIb типов, в частности при семейной гиперхолестеринемии. Назначение высоких доз аторвастатина сопровождается большей частотой побочных явлений, таких как миопатия и повышение печеночных ферментов. Поэтому пациенты,

получающие аторвастатин в дозе 80 мг/сут, должны чаще (1 раз в 3 месяца) наблюдаться у специалистов с целью своевременного выявления побочных эффектов.

Розувастатин, как и аторвастатин, относится к синтетическим статинам последнего поколения, но обладает несколько более выраженной гиполипидемической активностью. Гиполипидемический эффект розувастатина в 2 раза выше, чем аторвастатина, и в 4 раза выше, чем симвастатина. Наиболее важные результаты по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений с помощью розувастатина были получены в клинических исследованиях ASTEROID, JUPITER и SATURN. В исследовании SATURN, в частности, была впервые продемонстрирована регрессия атеросклеротической бляшки в коронарных артериях при продолжительной терапии розувастатином в дозе 40 мг/сут. В исследовании по первичной профилактике JUPITER наблюдали снижение сердечно-сосудистых осложнений на 42% через 2,5 года терапии розувастатином в дозе 20 мг/сут у лиц с нормальным уровнем ХС ЛНП, но с повышенным уровнем С-реактивного белка (> 2 мг/л). Эти результаты послужили основанием для применения розувастатина в США и ряде стран Западной Европы с целью первичной профилактики у лиц с повышенным содержанием СРБ и наличием хотя бы одного дополнительного фактора риска ССЗ. В обычной клинической практике розувастатин назначается по тем же показаниям, что и другие статины, но его максимальная доза составляет лишь 40 мг/сут. В дозе 80 мг/сут розувастатин не назначается из-за высокой вероятности осложнений в виде миопатии и повышения печеночных ферментов (АСТ, АЛТ).

Питавастатин был разработан японской фармацевтической компанией Kowa и стал применяться в реальной клинической практике в Японии в 2003 году. В 2010 году питавастатин был зарегистрирован в США, в 2011 году – в Европе. В 2015 году препарат был зарегистрирован в России (Ливазо, компания Рекордати). Молекула питавастатина имеет ряд отличительных от других статинов особенностей. Основа ее строения – гептаноат, центральное хинолиновое кольцо и боковые цепи из частей фторфенила и циклопропила – обеспечивают лучшую фармакокинетику, практически исключая его метаболизм через систему цитохрома P450. Это обеспечивает низкую частоту взаимодействий с другими фармакологическими препаратами, что оптимально для лечения пациентов, вынужденных постоянно принимать несколько препаратов. Так, в отличие от других статинов питавастатин не взаимодействует с антиретровирусными препаратами и азоловыми антимикотиками, поэтому рассматривается в качестве препарата выбора для лечения ГЛП у ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, не наблюдается лекарственных взаимодействий питавастатина с эзетимибом, интраконазолом, грейпфрутовым соком и дигоксином. Фармакокинетика питавастатина не зависит от пола,

возраста, расы, наличия СД, функции почек. Питавастатин в неизменном виде быстро выводится из печени в желчь, но подвергается энтерогепатической рециркуляции, что обуславливает длительность его действия. Через почки выводится не более 3% активного вещества.

Питавастатин обладает выраженным гиполипидемическим действием, снижая уровень ОХС и ХС ЛНП, увеличивая уровень ХС ЛВП, с минимальным влиянием на обмен глюкозы. У питавастатина доказаны выраженные плейотропные эффекты, главные из которых – это подавление асептического воспаления, процессов окисления липидов, восстановление эндотелиальной функции, отсутствие негативного влияния на метаболизм глюкозы и функцию почек.

В клинических исследованиях питавастатин продемонстрировал хорошую эффективность в предупреждении развития ССЗ и ССО, стабилизации атеросклеротического процесса в коронарных и сонных артериях. Имеются результаты исследований JAPAN-ACS (the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome study) у больных ОКС после ангиопластики, TOGETHAR у больных с коронарным атеросклерозом, CIRCLE у больных после ЧКВ, EPOCH-CAS Study (Effect of Pitavastatin On preventing isChemic complications with CAS) у пациентов со стентированием сонных артерий. Исследование REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with pitavastatin in Coronary Artery Disease), в которое вошли 13 054 пациента с ИБС, подтвердило обоснованность назначения более высоких доз статинов во вторичной профилактике: прием питавастатина в дозе 4 мг/сут обеспечил достоверное снижение относительного риска развития всех ССО на 19% и риска смерти от всех причин на 19% без увеличения риска развития рабдомиолиза или новых случаев появления СД.

Хорошая переносимость питавастатина, в том числе у пациентов пожилого возраста, доказана в рандомизированных клинических и крупных постмаркетинговых наблюдательных исследованиях: LIVES (Livalo Effectiveness and Safety Study) с включением 20 279 пациентов, LIVES (n=6582), LIVALOTM с включением 19 921 пациента. Кроме того, в исследовании LIVES у пациентов с ГХС и СД 2 типа не отмечалось отрицательного влияния питавастатина на показатели углеводного обмена. Напротив, у пациентов, получавших гипогликемические препараты, наблюдалось достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c на 0,28%, $p < 0,001$). У пациентов с СД и сниженной СКФ, питавастатин не оказывал отрицательного влияния на функцию почек. У пациентов с нарушенной функцией почек именно статины с минимальной почечной экскрецией (питавастатин) являются препаратом выбора.

Таким образом, наличие у питавастатина выраженного гипохолестеринемического действия, спектра плейотропных эффектов, доказанных возможностей в профилактике ССЗ и ССО позволяет рекомендовать препарат для лечения

пациентов любого СС-риска, включая очень высокий риск, а кроме того – в случаях имевшихся осложнений при применении высоких доз или непереносимости традиционно используемых статинов. Рекомендованные дозировки питавастатина – 1, 2 и 4 мг в сутки. Корректировать дозу рекомендуется с интервалом не менее 4 недель. Питавастатин может быть использован в любое время суток, независимо от приема пищи и других лекарственных препаратов [435].

Впечатляющие результаты терапии статинами не могли быть объяснены с позиции только их липидснижающего эффекта. Дальнейшие исследования выявили наличие у статинов плейотропных свойств, которые реализовывались параллельно с основным гипополипидемическим эффектом и проявлялись улучшением функции эндотелия, повышением антиоксидантной активности, снижением уровней маркеров воспаления, антиишемическим, антитромботическим действием. При этом если положительные эффекты статинов, развивающиеся именно вследствие достижения гипохолестеринемии, требуют для своей реализации не менее 3–5 лет, то плейотропные эффекты этих препаратов развиваются быстро и оказывают разнообразное позитивное влияние [177]. С улучшением функции эндотелия связано заметное уменьшение тяжести и частоты эпизодов ишемии на фоне терапии статинами. Кроме того, статины обладают положительным влиянием на активацию макрофагов, клеточную пролиферацию, уменьшают апоптоз и электрическую гетерогенность миокарда, улучшают морфофункциональные характеристики левого желудочка и снижают жесткость сосудистой стенки [436]. Применение высоких доз статинов у больных ОКС при СД 2 уменьшает риск развития повторной стенокардии на 26%, в то время как реваскуляризация миокарда снижает риск повторных коронарных событий не более чем на 20%, устраняя обструкцию лишь одного участка коронарного русла [437]. В ряде исследований с аторвастатином и розувастатином в высокой дозе (40–80 мг/сут) наряду со значительным снижением ХС ЛНП ($< 1,7$ ммоль/л) наблюдали снижение СРБ более чем на 30% по сравнению с результатами у лиц, принимавших статины в обычной дозе (20–40 мг/сут), что сопровождалось дополнительным уменьшением числа сердечно-сосудистых осложнений. Другой плейотропный эффект статинов проявился в повышении в крови уровня эндотелиальных прогениторных клеток фенотипа CD34+/CD133+/CD309+, принимающих участие в восстановлении функции эндотелия [438–440].

В соответствии с текущими рекомендациями лечение больных с высоким и очень высоким риском ССЗ должно начинаться со средних доз статинов для достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности менее 1,8 ммоль/л или снижения на 50% от исходного. Такое интенсивное снижение ХС ЛНП способен обеспечить аторвастатин в дозе 40 или 80 мг/сут или розувастатин в дозе 20 или 40 мг/сут [441]. По данным исследования STELLAR, в которое был включен 2431 пациент с дислипидемией, розувастатин продемонстрировал

наибольшую эффективность в снижении уровня ХС ЛНП по сравнению с другими статинами: 6-недельная терапия розувастатином в дозе 20 мг/сут снизила уровень ХС ЛНП на 52% [442]. Через 10 лет после исследования эти результаты по-прежнему остаются актуальными [443].

Осложнения при терапии статинами. Все статины, как правило, хорошо переносятся больными. Однако терапия статинами примерно в 10–15% случаев может осложниться повышением уровня ферментов АСТ и АЛТ. Механизм этого побочного явления до конца не понятен. Тем не менее статины не рекомендуется назначать больным с острыми заболеваниями печени (гепатит), при ее токсическом поражении, сопровождающимся повышением уровней ферментов. Если на фоне терапии статинами верхние пределы нормальных значений этих ферментов превышаются в 3 раза, препарат нужно отменить и подождать нормализации уровней ферментов. После этого можно возобновить терапию, либо назначив препарат в меньшей дозе, либо заменив его на другой, менее сильно действующий статин, например заменить аторвастатин на флувастатин или правастатин.

Другое осложнение, которое встречается приблизительно в 3–5% случаев – миопатия, боль и слабость в скелетных мышцах, что может сопровождаться повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) – показателя повреждения мышечной ткани. Клинически значимым считается повышение КФК в 5 раз выше верхней границы нормы. Врач должен исключить другие причины повышения КФК, которые могут быть обусловлены чрезмерной физической нагрузкой или поражением мышц, не связанным с приемом статинов. Тактика в данной ситуации такая же, как и при повышении уровней АСТ и АЛТ.

Очень редким и наиболее тяжелым осложнением терапии статинами является рабдомиолиз (распад мышечной ткани), который может закончиться летальным исходом из-за развивающейся почечной недостаточности. Чаще всего рабдомиолиз наблюдается при сочетании статинов с циклоспорином, фибратами (гемфиброзилом), никотиновой кислотой, эритромицином, рядом противогрибковых препаратов. Поэтому в случаях необходимости назначения комбинированной терапии контроль ферментов (КФК, АЛТ, АСТ) должен проводиться чаще, а больных следует подробно информировать о симптомах этих осложнений.

В последнее время в литературе появились сообщения о том, что длительный прием статинов может ассоциироваться с более высоким риском развития сахарного диабета (СД). Было проведено несколько метаанализов, показавших, что прием статинов в высоких дозах действительно сопровождается большей частотой развития СД по сравнению с приемом статинов в умеренных дозах. Вместе с тем было отчетливо показано, что польза от статинов, связанная со снижением числа сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов, существенно превышает риск, связанный с развитием сахарного диабета. Тем не менее эти

факты лишний раз свидетельствуют в пользу того, что терапия статинами должна проводиться с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, и если в этом нет необходимости, не следует назначать препарат в высокой дозе. Во многих случаях целевой уровень ХС ЛНП достигается при назначении умеренных доз статинов или при их комбинации с эзетимибом или другими липидснижающими препаратами.

Статины нельзя назначать беременным и женщинам детородного возраста, планирующим материнство. Препарат также нельзя применять у детей моложе 10 лет, если только речь не идет о гомозиготной форме семейной гиперхолестеринемии. Прием статинов следует прекратить при повышении уровня трансаминаз выше 3 верхних границ нормы или КФК выше пяти верхних пределов лабораторной нормы.

Одна из проблем терапии статинами – их стоимость. Сегодня в известной мере ее помогают решить статины-дженерики. Такие препараты, выпускаемые фармацевтическими компаниями с установившейся репутацией на мировом рынке, сопоставимы по своей эффективности и безопасности с оригинальными статинами. Поэтому нет оснований ориентировать пациента на прием только оригинальных препаратов и пренебрегать назначением дженериков [62].

Эзетимиб. Эзетимиб в отличие от статинов снижает не синтез ХС, а его всасывание в желудочно-кишечном тракте. Гипохолестеринемический эффект эзетимиба достигается за счет ингибирования переносчика экзогенного ХС, локализованного на щеточной каемке эпителия тонкой кишки. Переносчик ХС представляет собой белок типа Ниманна – Пика (Niemann-Pick C1-like 1). Ингибирование транспорта пищевого и билиарного ХС в кишечнике ведет к уменьшению количества ХС в гепатоцитах, которые в ответ на развивающийся в клетке дефицит ХС увеличивают число рецепторов к ЛНП на своей поверхности [444]. Препарат назначают главным образом в комбинации со статинами у больных с ИБС и ДЛП, а также у лиц с высоким риском осложнений атеросклероза, в случае недостаточной эффективности высоких доз статинов в достижении целевого уровня ХС ЛНП у больных СД 2 [445–447]. В качестве монотерапии эзетимиб можно назначать пациентам с непереносимостью статинов. Эзетимиб не рекомендуется назначать лицам, принимающим циклоспорин, холестирамин и имеющим повышенные уровни сывороточных ферментов АСТ, АЛТ и КФК [448].

Антитела к PCSK9. За последние 3 года в ряду гиполлипидемических препаратов появился принципиально новый класс биологических соединений – ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Такие препараты представляют собой моноклональные антитела (что видно из их международного непатентованного названия с универсальным окончанием «-маб», то есть monoclonal antibodies). Ингибиторы PCSK9 существенно отличаются от статинов

и эзетимиба как по своей природе, так и по механизму действия. В настоящее время проходят большие клинические программы, в которых изучаются антитела эволокумаб (AMG145), алирокумаб (REGN727/SAR236553) и бокоцизумаб (RN316). Часть исследований уже завершена, и их результаты указывают на выраженный эффект этой группы препаратов в плане снижения уровня как ХС ЛНП, так и других атерогенных липидов плазмы, включая Лп(а) [449, 450].

Разработка антител – ингибиторов *PCSK9* тесно связана с открытием роли гена и белка *PCSK9* в гомеостазе и метаболизме холестерина. В норме циркулирующий в плазме крови ХС ЛНП захватывается гепатоцитами посредством связывания со специфическим рецептором (Р-ЛНП). Образовавшийся комплекс ХС ЛНП/Р-ЛНП интернализуется в гепатоцит в составе клатриновых пузырьков, которые затем сливаются с эндосомами. Кислая среда внутри эндосом способствует диссоциации комплекса ХС ЛНП/Р-ЛНП. После диссоциации свободные Р-ЛНП повторно возвращаются на поверхность гепатоцита, где они связывают и выводят из кровотока новые частицы ХС ЛНП. *PCSK9* регулирует этот циклический процесс, связываясь с Р-ЛНП на поверхности гепатоцита и маркируя данный рецептор для его последующего разрушения в лизосомах клетки. Число активных Р-ЛНП и поглощение ХС ЛНП из кровотока уменьшается, что ведет к росту концентрации ХС ЛНП в плазме крови. Направленное ингибирование *PCSK9* с помощью моноклонального антитела увеличивает число активных Р-ЛНП, что ведет к усилению захвата ХС ЛНП из кровотока и снижению его содержания в плазме крови [451].

Эволокумаб и алирокумаб зарегистрированы в США и странах Европейского союза в 2015 г. В настоящий момент в РФ только эволокумаб одобрен к клиническому применению. Исторически эволокумаб является первым полностью человеческим моноклональным антителом, применяемым в кардиологии. К настоящему времени препарат успешно завершил клинические исследования фазы III и продемонстрировал недостижимое с помощью стандартной терапии эффективное и стабильное снижение уровней ХС ЛНП у различных групп пациентов с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование III фазы LAPLACE-2 проводилось с участием пациентов с высоким уровнем ХС ЛНП (в среднем 2,8 ммоль/л), наблюдаемым, несмотря на терапию статинами в максимально эффективной дозе. В комбинации со статинами эволокумаб продемонстрировал эффективное снижение уровней ХС ЛНП до 75% дополнительно по сравнению с терапией только статинами. Стоит отметить, что при этом до 94% пациентов достигали уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л. Гиполипидемический эффект эволокумаба был стабильным и предсказуемым, не зависел от пола, возраста, начального уровня ХС ЛНП и типа/дозы статина в стандартной терапии [452]. В другом исследовании III фазы GAUSS-2 эволокумаб назначался пациентам с непереносимостью эффективных доз статинов. Эволокумаб способствовал снижению уровней ХС ЛНП до < 1,8 ммоль/л у 46% пациентов со средним исходным уровнем

ХС ЛНП 4,96 ммоль/л (снижение в среднем на 56%) [453]. Эффективность эволокумаба в терапии пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией (геСГХС) специальным образом изучалась в клиническом исследовании III фазы RUTHERFORD-2, в котором пациентам с подобранной гиполипидемической терапией дополнительно назначался эволокумаб или плацебо. Было показано, что эволокумаб при добавлении к проводимой гиполипидемической терапии снижал уровень ХС ЛНП дополнительно на 60% по сравнению с плацебо, что позволило достичь целевого уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л у 67% испытуемых на эволокумабе по сравнению лишь с 2% у получавших плацебо [454].

Таким образом, эволокумаб продемонстрировал эффективное и стабильное снижение уровней ХС ЛНП во всех описанных группах пациентов с высоким и очень высоким риском ССЗ, причем независимо от индивидуальных характеристик таких пациентов, истории предыдущей терапии и начального уровня ХС ЛНП. Применение препарата существенно расширяет возможности ведения пациентов с рефрактерной гиперлипидемией, у которых эффективное снижение ХС ЛНП невозможно с помощью стандартной терапии и у которых сохраняется высокий риск ССЗ. В частности, препарат может использоваться у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией (семейной и несемейной), как в сочетании со статинами, так и без них (в случае непереносимости).

Исследование профиля безопасности эволокумаба как препарата с новым качественно отличным механизмом действия представляет большой интерес. Во всех приведенных выше клинических испытаниях эволокумаб показал профиль безопасности, сравнимый с плацебо. Никаких статистически достоверных специфических побочных реакций, присущих исключительно эволокумабу, не обнаружено. Кроме того, к препарату не выявлено нейтрализующих антител, что подтверждает его высокий профиль безопасности [449, 450, 454].

Эволокумаб принимается в дозировке 140 мг один раз в две недели в виде подкожных инъекций, выполняемых самим пациентом при помощи специально разработанных легких в применении предварительно заполненных шприц-ручек. Прием эволокумаба снижает уровень ХС ЛНП на 55–75% уже на первой неделе терапии и длительно поддерживает его. Прямое влияние терапии ингибиторами *PCSK9* на риск ССЗ является предметом изучения серии клинических исследований для каждого препарата: FOURIER для эволокумаба (27,5 тыс. пациентов), ODYSSEY для алирокумаба (18 тыс. пациентов), SPIRE-1 для бокоциумаба (17 тыс. пациентов). На текущем этапе исследования FOURIER (2017) было показано, что снижение ХС ЛНП в среднем до 0,78 ммоль/л при добавлении эволокумаба к гиполипидемической терапии привело к достоверному снижению риска развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, ЧКВ по поводу нестабильной стенокардии) [455]. Таким образом, был продемонстрирован эффект нестатиновой терапии в уменьшении сердечно-сосудистой терапии.

Наиболее полно оценить потенциал и место ингибиторов *PCSK9* на основе моноклональных антител в современной терапии гиперлипидемии можно будет после завершения данных клинических исследований по влиянию терапии на риск ССЗ. Однако уже сейчас с учетом высокой эффективности данных препаратов становятся ясными широкие перспективы их применения для терапии тяжелых пациентов, не достигающих рекомендованного снижения ХС ЛНП с помощью стандартной терапии и имеющих очень высокий сердечно-сосудистый риск. У таких пациентов ингибиторы *PCSK9* (эволокумаб и алирокумаб) благодаря значительному снижению уровня ХС ЛНП на фоне их применения, высокой безопасности и переносимости являются эффективным терапевтическим решением с классом и уровнем доказанности IA [168].

Фибраты. Фибраты относятся к производным фибровой кислоты. Основными представителями класса фибратов являются: безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат и фенофибрат [456]. В настоящее время в России в продаже имеется только фенофибрат.

Механизм действия фибратов заключается в стимуляции внутриклеточных (ядерных) рецепторов PPAR- α , активация которых ведет к пролиферации пероксисом – специфических внутриклеточных органелл, регулирующих катаболизм жирных кислот, продукцию апоСIII и апоAI/AII. Конечным результатом такого взаимодействия является усиление липолиза частиц, богатых ТГ (ЛОНП, ХМ) и повышение синтеза апоА-содержащих липопротеидов. Поэтому фибраты эффективно снижают уровень ТГ и повышают уровень ХС ЛВП, а также умеренно снижают уровень ХС ЛНП [457].

Использование фибратов выглядит перспективным в гиполипидемической терапии больных СД, учитывая особенности диабетической дислипидемии: высокий уровень ТГ и сниженное содержание ХС ЛВП. В одном из первых исследований фибратов (гемфиброзила) – NHS участвовали 135 больных СД 2. В группе гемфиброзила частота ССО была на 60% меньше, чем в группе плацебо, однако различие было недостоверным из-за малого размера выборки. В исследовании VA-HIT был включен 2531 пациент с низким уровнем ХС ЛВП, треть пациентов имели СД 2. Уровень ТГ в ходе исследования был снижен на 31%, ОХС – на 4%, уровень ХС ЛВП увеличился на 6%, ХС ЛНП достоверно не изменился. К концу исследования отмечено достоверное снижение СС-смертности, частоты нефатальных ИМ и инсультов (комбинированная конечная точка) на 24% ($p < 0,001$). Относительный риск ССО был снижен на 22%, общей смертности – на 11% [458].

Фенофибрат был изучен в двух крупных рандомизированных исследованиях. В исследовании ACCORD, в которое были включены 5518 пациентов с СД, одна группа получала фенофибрат в комбинации с симвастатином, другая – симвастатин в комбинации с плацебо. Исследование длилось 7 лет и имело целью

доказать, что комбинированная терапия снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных СД в большей степени, чем монотерапия симвастатином. У больных с уровнем ТГ > 204 мг/дл (2,0 ммоль/л) и уровнем ХС ЛВП < 34 мг/дл (0,85 ммоль/л) риск сердечно-сосудистых осложнений снизился на 31% [459]. Результаты исследования ACCORD послужили основанием рекомендовать фенофибрат в сочетании с симвастатином пациентам с СД 2 или метаболическим синдромом при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л и уровне ХС ЛВП < 0,8 ммоль/л. Аналогичные результаты были получены и в исследовании FIELD, которое предшествовало исследованию ACCORD: фенофибрат на 24% снижал частоту развития нефатального ИМ, на 11% – всех ССО. Частота некоронарной и общей смерти в исследуемых группах значимо не отличалась [460]. В целом у пациентов со смешанной дислипидемией и метаболическим синдромом комбинированная терапия фенофибратом и статинами показывает дополнительное снижение относительного риска сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, основным показанием для добавления фенофибрата к терапии статинами у больных СД является гипертриглицеридемия, в особенности в сочетании с низким уровнем ХС ЛВП. Фибраты остаются средством первой линии у больных с уровнем ТГ > 5,6 ммоль/л, в этих случаях они назначаются с целью предупреждения развития острого панкреатита.

Помимо основного гиполлипидемического действия фенофибрат (Трайкор[®]) обладает некоторыми дополнительными (плейотропными) эффектами, которые существенно расширяют области его применения. Так, например, терапия фенофибратом сопровождается снижением уровней маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также улучшением показателей гемостаза, включая снижение уровней фибриногена и ингибитора активатора плазминогена [461, 462]. Важным свойством фенофибрата является его способность блокировать активность VEGF, в результате тормозится ангиогенез атеросклеротической бляшки, а также предотвращается васкуляризация сетчатки у пациентов с диабетической ретинопатией [463]. В исследовании FIELD были получены убедительные доказательства действия фенофибрата на микрососудистое русло у больных СД 2, заключающиеся в торможении прогрессирования микрососудистых осложнений: снижение прогрессирования диабетической ретинопатии на 79%, снижении числа малых нетравматических ампутаций по причине диабетической полинейропатии на 47% и снижение микроальбуминурии на 15% [460]. Воздействие разных терапевтических стратегий на сосуды сетчатки у больных СД 2 изучалось в исследовании ACCORD-EYE. Оно включало 2856 пациентов с СД 2. В течение 4 лет в нем сравнивались результаты применения фенофибрата, интенсивного контроля глюкозы и артериального давления. В группе фенофибрата прогрессирование ретинопатии было снижено на 36,3%, в группе интенсивного гликемического контроля в меньше мере – на 30%, при

этом в последней группе риск смерти от ССО был достоверно выше на 22% (5,0% против 4,0%), а риск тяжелой гипогликемии – выше в три раза (10,5% против 3,5% соответственно) [464]. Пациентов, принимавших участие в исследовании ACCORD-EYE, дополнительно наблюдали в течение 4 лет после завершения основного исследования и установили, что спустя длительное время у больных из группы интенсивного гликемического контроля сохраняется достоверно более низкий риск развития и прогрессирования диабетической ретинопатии, чем в группе стандартного лечения (5,8 против 12,7%) [465].

Таким образом, использование фибратов наряду с применением статинов является оправданным в лечении дислипидемий у больных СД 2. Основным показанием для добавления фенофибрата к терапии статинами у больных СД является гипертриглицеридемия, в особенности при ее сочетании с низким уровнем ХС ЛВП. При уровне ТГ < 4,5 ммоль/л, статины назначаются как препарат первого выбора, а при сохранении выраженной ГТГ (выше 2,3 ммоль/л) к терапии добавляется фенофибрат. Если уровень ТГ превышает 4,5 ммоль/л, может быть оправдано одновременное назначение статина и фенофибрата. У больных с уровнем ТГ > 5,6 ммоль/л фибраты являются средством первой линии, в этих случаях они назначаются с целью предупреждения развития острого панкреатита.

Побочные явления терапии фибратами встречаются у 3–5% пациентов: со стороны ЖКТ (метеоризм, боли, запоры, диарея), повышение печеночных ферментов, миопатия (чаще при сочетании фибратов со статинами). Необходимо соблюдать осторожность при назначении фибратов у лиц с сопутствующим холелитиазом и у больных, принимающих варфарин (в последнем случае возрастает риск геморрагических осложнений) [448]. В комбинации со статинами рекомендуется назначать фенофибрат (Трайкор[®]), поскольку при этом риск развития миопатии минимален.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая жирные кислоты, ПНЖК) выделены из рыбьего жира. Омега-3-ПНЖК обладают выраженным гипотриглицеридемическим действием при условии, что их общее содержание в препарате составляет не менее 80%. Пищевые добавки не содержат такого количества ПНЖК, и их эффективность значительно уступает эффективности медицинских препаратов.

Омега-3-ПНЖК снижают уровень ТГ примерно на 30%, существенно не влияя на уровень ОХС и ХС ЛНП. В исследовании GISSI-Prevenzione прием омега-3-ПНЖК в дозе 1 г/сут у больных, перенесших ИМ, привел к снижению случаев внезапной смерти на 42% по сравнению с контрольной группой. Наблюдаемый эффект не был связан с прямым воздействием на уровни липидов и был объяснен возможным антиаритмическим действием препарата. Однако в последующих исследованиях,

в частности в исследовании ORIGIN, антиаритмический эффект омега-3-ПНЖК не был доказан. Более того, прием препарата в дозе 1 г/сут не дал никаких положительных результатов по сравнению с приемом плацебо. Таким образом, омега-3-ПНЖК в рекомендуемых дозах (2–4 г/сут) следует рассматривать как средство, нормализующее уровень ТГ в крови. У больных с гипертриглицеридемией и непереносимостью фибратов омега-3-ПНЖК могут быть препаратом выбора. В целом омега-3-ПНЖК является безопасным препаратом, лишенным какого-либо взаимодействия с другими лекарственными средствами, не ухудшает состояния пациентов с нарушениями ритма сердца. Однако его умеренный антиагрегационный эффект может увеличивать риск кровотечений, особенно у лиц, принимающих аспирин или варфарин [448].

В 2019 году были опубликованы результаты исследования REDUCE-IT – первого в мире РКИ, посвященного эффективности снижения ТГ с помощью препарата этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты (Э-ЭПК) у пациентов с достигнутым уровнем ХС ЛНП [466]. Были включены 8179 пациентов с установленным ССЗ (~70% пациентов) или СД 2 в сочетании с более чем одним ФР, уровнем ТГ 2,3–5,6 ммоль/л, достигнутым уровнем ХС ЛНП 1,03–2,6 ммоль/л. Было показано снижение относительного риска на 30% ($p < 0,001$) в первичной конечной композитной точке (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, реваскуляризация коронарных артерий), а также в каждом из ее компонентов [466]. В связи с этим уровень доказанности применения ПНЖК был повышен в Европейских рекомендациях 2019 года с IIb на IIa [168].

Секвестранты желчных кислот. Секвестранты желчных кислот (СЖК) применяются в качестве гиполипидемических средств около 30 лет. В некоторых клинических исследованиях демонстрируется их влияние на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Появление статинов, обладающих более выраженным гиполипидемическим эффектом, привело к тому, что СЖК в России практически не применяются. В других странах СЖК применяют в качестве дополнительного средства к терапии статинами у больных с семейной гиперхолестеринемией. СЖК не всасываются в кровь и лишены системного действия, присущего другим лекарственным средствам, поэтому они могут быть средством выбора, например у беременных или у детей с семейной гиперхолестеринемией.

СЖК, являясь сложными полимерными соединениями, связывают желчные кислоты, состоящие в основном из ХС, в просвете тонкого кишечника и усиливают их экскрецию с каловыми массами. В результате развивается дефицит ХС в гепатоците, для компенсации которого увеличивается количество рецепторов к ЛНП, что обеспечивает дополнительный клиренс ХС ЛНП из плазмы. СЖК назначают больным с ДЛП IIa типа.

Представителями СЖК являются холестирамин, колестипол и колесевелам. Колесевелам в последние годы получил широкое распространение, так как он лишен отрицательных органолептических свойств, присущих другим препаратам этой группы.

Колесевелам назначают в дозе 3,75 г/сут в виде таблеток (в одной таблетке содержится 625 мг). СЖК снижают уровень общего ХС и ХС ЛНП на 15–30% и повышают уровень ХС ЛВП на 5%. Они противопоказаны при III и IV типах ДЛП, поскольку повышают уровень ТГ.

Терапия СЖК в 50% случаев может сопровождаться желудочно-кишечными расстройствами (запоры, метеоризм, диспепсия). Многие больные отказываются их принимать из-за неприятных вкусовых ощущений. СЖК снижают всасываемость других препаратов при их совместном применении, поэтому их назначают за 1–2 ч до или через 4 ч после приема других лекарств [448].

Никотиновая кислота. Говоря о гиполипидемической терапии, нельзя не упомянуть никотиновую кислоту, поскольку она применялась в течение многих десятилетий. Препарат частично блокирует синтез ЛОНП в печени, повышает их клиренс из плазмы, замедляет высвобождение свободных ЖК из адипоцитов. Никотиновая кислота в равной степени снижает уровни ХС и ТГ, умеренно повышает уровень ХС ЛВП, снижает уровень Лп(а). В исследовании CDP (Coronary Drug Project) было показано снижение риска развития ИМ на 27% и общей смертности на 11% в группе больных, получавших никотиновую кислоту [467]. Гиполипидемический эффект никотиновой кислоты проявляется при ее назначении в высокой дозе – 2–4 г/сут. Достигать этой дозы рекомендуется постепенно, начиная с 0,5 г/сут, в противном случае не удастся избежать побочных реакций в виде приливов, жара, покраснения кожных покровов, сыпи.

Постепенный отказ от использования никотиновой кислоты связан с результатами двух крупных клинических исследований по оценке эффективности комбинированной терапии статинов с никотиновой кислотой: AIM-HIGH и HPS2-THRIVE. Концепция этих исследований строилась на том, что никотиновая кислота должна улучшить результаты терапии статинами за счет более выраженного повышения уровня ХС ЛВП. К сожалению, оба исследования не дали ожидаемого эффекта. Кроме того, в них наблюдали увеличение числа осложнений в основной группе (ишемические инсульты, миопатии). Возможной причиной этой неудачи могло быть применение модифицированных форм никотиновой кислоты [468, 469].

Новые липотропные препараты. Несмотря на достижения современной гиполипидемической терапии, сохраняется значительное число больных (62–75%), у которых, несмотря на прием статинов, развиваются сердечно-сосудистые осложнения. Этот феномен в литературе обозначается как резидуальный риск. В связи

с этим возникает вопрос: на какие липидные параметры помимо ХС ЛНП можно воздействовать, чтобы максимально снизить величину резидуального риска. В настоящее время разработан ряд принципиально новых лекарственных средств, действие которых направлено на более тонкие механизмы нарушений липидного метаболизма [470].

Ломитапид является представителем класса ингибиторов микросомального белка – переносчика ТГ (МТП). Ингибирование МТП сопровождается уменьшением образования и снижением секреции ЛОНП в печени и ХМ в тонком кишечнике. Ломитапид существенно снижает уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛОНП и ТГ. В предварительных клинических испытаниях препарат оказался эффективным у больных с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии: он снижал уровни ХС ЛНП на 50%, ТГ – на 60%, повышал уровень ХС ЛВП на 12%. Однако при приеме препарата возникали серьезные побочные явления, обусловленные накоплением ЛОНП в печени: повышение уровней печеночных ферментов, жировая инфильтрация печени, стеатоз, гепатит, фиброз печени. Поэтому лечение ломитапидом должно проводиться по строгим показаниям и под тщательным контролем функции печени. Препарат одобрен FDA для лечения только больных с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией, а также при семейной комбинированной гиперлипидемии, выраженной хиломикронемии. В России ломитапид пока не зарегистрирован.

Мипомерсен представляет собой антисмысловые олигонуклеотиды, подавляющие на уровне мРНК синтез апопротеида апоВ100. Были проведены клинические исследования I и II фазы у больных с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, которые получали максимально переносимую дозу статинов, но при этом не достигали целевого уровня липопротеидов. По сравнению с плацебо мипомерсен дополнительно снижал уровень ХС ЛНП на 23–35%. Препарат вводился подкожно 1 раз в неделю. В настоящее время проводятся клинические испытания мипомерсена III фазы. Препарат одобрен FDA только для лечения пациентов с гомозиготной СГХС.

Анацетрапид – ингибитор белка – переносчика эфиров холестерина СЕТР (cholesteryl ester transfer protein). Первым препаратом, с помощью которого были предприняты попытки повысить уровень защитного ХС ЛВП, был торцетрапид. На предварительных этапах исследования он существенно повышал уровень ХС ЛВП и снижал уровень ХС ЛНП и ТГ. Некоторую озабоченность вызывало то, что у лиц, принимавших торцетрапид, умеренно повышались АД и уровень кортизола в плазме, и в последующем именно это обстоятельство сыграло негативную роль. При проведении III фазы клинического исследования оказалось, что в группе, принимавшей торцетрапид, число сердечно-сосудистых осложнений со

смертельным исходом оказалось значительно больше, чем в группе плацебо, что и поставило точку в дальнейшей судьбе торцетрапиба. Через некоторое время такая же судьба постигла и препарат эвацетрапиб. В настоящее время проходит испытания новый препарат этого класса – анацетрапиб, который лишен побочных свойств торцетрапиба, но также существенно повышает уровень ХС ЛВП. Вопрос о возможности применения анацетрапиба будет решен после окончания исследования REVEAL.

Таким образом, новейшие липидмодулирующие препараты, действующие в ряде случаев на молекулярно-генетическом уровне, открывают принципиально новые возможности в коррекции нарушений липидного обмена. Вероятно, это позволит решить проблемы резидуального риска и добиться дальнейших успехов в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Исследования DYSIS I и II показали, что только 12,2% пациентов очень высокого риска, 30,3% пациентов высокого риска и 53,4% пациентов умеренного риска достигают целевых значений ХС ЛНП [471]. Вероятные причины этого явления таковы:

1. Врачи опасаются назначать максимальные дозы статинов из-за возможных побочных реакций [472].
2. Существует проблема толерантности к статинам и их непереносимости. В частности, результаты исследования JUPITER указывают на большую вариабельность ответа на статины, резистентность к ним [473–477].
3. Многие пациенты имеют низкую приверженность терапии и не соблюдают назначений врача, в особенности в тех случаях, когда речь идет о первичной профилактике ИБС. Среди причин низкой приверженности в 60% случаев указывают миалгию, в 16% – высокую цену препарата, в 13% – отсутствие клинического эффекта [478].

Одним из способов преодоления низкой приверженности терапии является назначение препаратов, усиливающих эффект монотерапии. При назначении комбинированной терапии, по мнению ряда авторов, достигается наибольший плейотропный эффект и наблюдается меньше осложнений [479, 480]. В частности, препараты, которые могут быть добавлены к статинам для снижения уровня ХС ЛНП – эзетимиб или антитела к PCSK9.

Однако остается открытым вопрос о том, какой категории пациентов изначально необходимо назначить комбинированную терапию. Исходя из анализа работ по применению комбинированной гиполипидемической терапии, можно выделить

следующие ситуации, когда уже изначально возможно назначать комбинированную терапию:

1. Исходно высокий ХС ($> 7,5$ ммоль/л), ХС ЛНП $> 4,9$ ммоль/л, СГХС.
2. Пожилые пациенты (> 75 лет).
3. Сниженная масса тела (ИМТ < 16 кг/м²).
4. ХБП и ХПН (на основании исследования SHARP) [481].
5. Исходное повышение уровней трансаминаз более чем в 2 раза от верхней границы нормы.
6. Непереносимость статинов.
7. Толерантность к статинам.

В исследовании IMPROVE-IT было показано преимущество сочетанной гиполипидемической терапии симвастатина с эзетимибом по влиянию на конечные точки [446]. В исследование были включены 18 144 больных, перенесших острый коронарный синдром. Больные были рандомизированы на две группы – группу монотерапии симвастатином в дозе 40 мг/сут и группу комбинированной терапии – симвастатин в дозе 40 мг/сут + эзетимиб в дозе 10 мг/сут. Первичной конечной точкой была сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, реваскуляризация в течение 30 дней после рандомизации. Первичной конечной точки достигли 32,7% больных из группы комбинированной терапии и 34,7% из группы монотерапии статинами, различия были достоверны. При этом средний уровень ХС ЛНП в группе комбинированной терапии составил 1,4 ммоль/л, что послужило предметом дискуссии о пересмотре нижней границы целевого уровня ХС ЛНП у больных очень высокого риска. IMPROVE-IT – первое крупное клиническое исследование, показавшее целесообразность комбинированной терапии симвастатина с эзетимибом у больных с ИБС, осложнившейся острым коронарным синдромом. Из других вариантов комбинированной терапии следует считать рациональной комбинацию симвастатина с фенофибратом у больных с СД, гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛВП. Другие комбинации гиполипидемических средств, в том числе с ингибиторами PCSK9, в настоящее время находятся в стадии изучения.

Несмотря на отсутствие исследований, описывающих тройную комбинированную терапию: статин + эзетимиб + антитела к PCSK9, противопоказаний к такой терапии также нет. Вероятно, такая комбинация будет оправдана у пациентов с СГХС. Предпочтительной комбинацией у пациентов с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией является статин + фенофибрат. Можно полагать, что добавление фенофибрата к статинам у этой довольно обширной популяции пациентов дополнительно снизит у них риск сердечно-сосудистых осложнений.

Использование комбинированной гиполипидемической терапии определяет необходимость регулярного контроля безопасности проводимого лечения. При совместном использовании статинов и фибратов контроль активности креатинфосфокиназы (КФК) выполняется каждые 3 месяца первого года терапии независимо

от наличия жалоб на мышечную боль или слабость. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и креатинина мониторируют каждые 6 месяцев.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

Тактика лечения пациентов экстремального риска

- У пациентов данной группы обязательна коррекция факторов риска: артериальной гипертензии, гиподинамии, абдоминального ожирения, отказ от курения, использование средиземноморской или нордической диеты. Рекомендуются контроль уровня Лп(а), целевой уровень HbA1c составляет < 7%.
- У пациентов с уровнем ОХС более 7,5 ммоль/л и/или ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л необходимо исключить наличие СГХС. С этой целью целесообразно использовать Нидерландские критерии. Кроме того, при подозрении на СГХС требуется проводить каскадный скрининг с обследованием родственников первой и второй линии [482]. При подозрении на семейный характер нарушения липидного обмена по возможности следует провести генетическое обследование пациента с использованием технологии NGS (Next Generation Sequences) для исключения мутации в генах, кодирующих выработку рецепторов ЛНП, белка-модулятора рецепторов ЛНП, apoB, *PCSK9*. При обнаружении мутации в рамках каскадного скрининга у родственников первой линии индексного больного следует выполнить генетический анализ по технологии SNP (Single Nucleotide Polymorphism).
- При выборе антигипертензивной терапии у больных экстремального риска целевой уровень должен быть $\leq 130/80$ мм рт. ст., но только в том случае, если достижение такого уровня АД возможно без значимых побочных эффектов гипотензивной терапии [483].
- Целевым уровнем ХС ЛНП у больного экстремального риска является $\leq 1,4$ ммоль/л, оптимальным уровнем – $\leq 1,0$ ммоль/л. Его достижение предполагается за счет усиления гиполипидемической терапии, а именно: статинотерапии (аторвастатин или розувастатин) в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом, в ряде случаев в качестве третьего компонента возможно сочетание с ингибиторами *PCSK9*. Достижение целевого уровня ХС ЛНП в данной группе пациентов является приоритетной задачей, поэтому необходимо использовать весь доступный арсенал гиполипидемических препаратов. При изучении влияния статинов на время развития ССО по сравнению с плацебо показано, что время до расхождения кривых меньше в исследованиях со статинами по сравнению с нестатиновыми липидснижающими препаратами – 10,3 против 20,0 месяцев. Среди исследований со статинами время расхождения короче в исследованиях с аторвастатином по сравнению с другими статинами – 4,75 против 11,4 месяца [484].

- Имеются данные, что, возможно, целевой уровень ХС ЛНП $\leq 1,0$ ммоль/л более предпочтителен у больных экстремального риска, однако доказательная база для такой рекомендации в настоящее время недостаточна.
- В случае сочетания экстремального риска с СД 2 в качестве антигипергликемической терапии наряду с метформином необходимо применение иНГЛТ-2 и/или арГПП-1. При сочетании СД 2 с ХСН предпочтение отдается иНГЛТ-2, при сочетании доказанного ССЗ с СД 2 – иНГЛТ-2 или арГПП-1, при сочетании ССЗ, СД 2 и ожирения – арГПП-1 или иНГЛТ-2.

В связи с тем что первым проявлением сердечно-сосудистого заболевания может быть сердечно-сосудистая смерть, крайне важно выявлять пациентов высокого риска не только на этапе появления клинической симптоматики, но и до возникновения таких проявлений. Следует подчеркнуть, что опасность представляет не степень стеноза коронарной или сонной артерии, а состояние атеросклеротической бляшки. Однако на современном этапе развития кардиологии нет достоверных неинвазивных методов, позволяющих выявлять нестабильные АСБ. Поэтому крайне важно оценить категорию риска пациента для определения тактики лечения. Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений следует выделить 4 основных – гипертония, дислипидемия, курение, СД 2 или нарушение толерантности к глюкозе.

Для повышения эффективности борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями целесообразно внести следующие коррективы.

- Пациенты с экстремальным риском должны консультироваться в федеральных кардиологических центрах.
- При наличии факторов риска или при подозрении на наличие сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом, обязательно требуется определить категорию риска.
- При постановке диагноза ИБС следует руководствоваться данными инструментальных методов, подтверждающих наличие ишемии миокарда: перфузионной сцинтиграфии миокарда или стресс-эхокардиографии. Выявлять ИБС при помощи ЭКГ в покое и суточного мониторирования ЭКГ нецелесообразно.
- При выявлении пациентов с сердечной недостаточностью (СН) требуется помимо рентгенографии грудной клетки и проведения эхокардиографии измерять уровень натрийуретического пептида в крови. Это особенно актуально для больных с СН с сохранной фракцией выброса.
- При наличии сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом, назначение гиполипидемической терапии является обязательным вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП.
- У пациентов с СД 2 сочетание факторов риска способствует патологическим изменениям в микроциркуляторном русле, вызывая типичные осложнения СД – диабетическую ретинопатию, нейропатию, ангиопатию. Назначение

терапии статинами обязательно вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП. При выборе противодиабетической терапии следует использовать препараты, снижающие риск сердечно-сосудистых осложнений. Более того, терапия пациентов с СД и МС должна проводиться под наблюдением как эндокринологов, так и кардиологов. В рандомизированных клинических исследованиях 4S и CARDS была показана эффективность статинов в коррекции ДЛП и снижении числа сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД. У больных с МС и СД при уровне триглицеридов $>2,25$ ммоль/л целесообразно ориентироваться на дополнительный целевой показатель – ХС, не связанный с ЛВП. У больных с СД 1 типа и микроальбуминурией терапия статинами проводится так же, как и у больных с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, то есть до достижения целевого уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л.

- Следует более широко использовать электрокардиостимуляторы, в том числе с функцией кардиовертеров-дефибрилляторов, в тех случаях, когда это соответствует требованиям рекомендаций [485].

Таким образом, введение дополнительной категории риска должно способствовать более пристальному вниманию к больным с экстремальным риском, более жесткому и частому контролю у них показателей липидного профиля, HbA1c, АД. У этой категории пациентов требуется пристальное внимание к коррекции факторов риска и комплаентности к назначенной терапии, более тщательный инструментальный контроль, в частности проведение дуплексного сканирования экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей. В случае наличия СД целесообразно ведение таких пациентов совместно кардиологом и эндокринологом.

Женщины. В исследовании HPS не было найдено гендерных различий по конечным результатам терапии симвастатином в течение 5 лет наблюдения. В исследовании по первичной профилактике JUPITER (розувастатин 20 мг/сут) участвовало 20% женщин, у которых результаты терапии ничем не отличались от таковых у мужчин. Терапия статинами у женщин противопоказана в период беременности и кормления грудью. Коррекция дислипидемии с целью вторичной профилактики у женщин проводится по тем же показаниям, что и у мужчин.

Пожилые пациенты. У пожилых фармакокинетика статинов и других гиполипидемических препаратов изменена, поэтому риск развития осложнений у них выше. Надо также учитывать, что пожилые, как правило, вынуждены принимать несколько препаратов в связи с сопутствующими заболеваниями, что повышает у них риск развития побочных эффектов. Кроме того, другие препараты могут влиять на фармакокинетику статинов, поэтому терапию рекомендуется начинать с низких доз, с постепенным титрованием до достижения оптимальной дозы. В исследовании PROSPER, включавшем пожилых лиц (70–82 года), терапия правастатином в дозе 40 мг/сут в течение 3 лет сопровождалась снижением числа сердечно-сосудистых осложнений на 15% по сравнению с группой контроля. В результате в соответствии

с европейскими и российскими рекомендациями по коррекции дислипидемии статины показаны лицам пожилого возраста, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом.

Больные с острым коронарным синдромом. Результаты рандомизированных клинических исследований подтверждают целесообразность назначения статинов у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Статины рекомендуется назначать в высоких дозах (аторвастатин 80 мг/сут) в течение первых 4 дней госпитализации при ОКС. Если известен исходный уровень ХС ЛНП, дозу препарата следует подбирать до достижения уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л. Пациентам с риском развития побочных явлений (пожилой возраст, нарушение функции печени, почек, риск неблагоприятного взаимодействия статинов с другими препаратами) показана менее интенсивная терапия. Уровень липидов в крови следует повторно проверить через 4–6 недель, чтобы убедиться в достижении целевого значения ХС ЛНП и отсутствии повышения активности сывороточных ферментов. Результат терапии статинами в высоких дозах у больных с ОКС, вероятно, во многом связан не столько с их гиполлипидемическим действием, сколько с противовоспалительным эффектом.

Если статины не были назначены в острую стадию ОКС, то их необходимо назначить до выписки пациента из стационара. Практика показывает, что такой подход существенно повышает приверженность пациентов последующей длительной терапии статинами.

Больные перед проведением эндоваскулярного лечения. В исследовании ARMYDA было показано, что назначение аторвастатина перед выполнением чрескожной транслюминальной ангиопластики коронарных артерий (ЧТКА) в дозе 40–80 мг/сут снижает риск развития ИМ во время процедуры и в ближайшее время после нее.

Больные с периферическим атеросклерозом. У пациентов, страдающих заболеваниями периферических артерий, повышен риск развития атеросклероза коронарных артерий. В то же время пациенты с заболеваниями периферических артерий далеко не всегда получают адекватное лечение по коррекции ДЛП. В соответствии с российскими рекомендациями больным с проявлениями периферического атеросклероза необходима терапия статинами до достижения целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л.

Больные с ХПН, получающие монотерапию статинами, имеют повышенный риск миопатии и рабдомиолиза. Так, в исследовании REGARDS анализ подгруппы лиц, страдающих почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин), показал такую же или более высокую частоту повторных сердечно-сосудистых осложнений, как и у пациентов, относящихся к группе очень высокого риска. Следовательно, большинство пациентов с почечной недостаточностью нуждается в терапии статинами. При СКФ < 15 мл/мин рекомендуют назначать аторвастатин, так как лишь 2% препарата выводится почками. Альтернативная терапия – флувастатин в дозе

40 мг/сут. В рандомизированных исследованиях 4D (аторвастатин – 20 мг/сут), AURORA (розувастатин – 10 мг/сут) у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе, не наблюдали снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений. Однако в исследовании SHARP комбинация симвастатина с эзетимибом у больных с различной степенью ХПН на 16% снижала частоту сердечно-сосудистых осложнений и не вызывала серьезных побочных явлений. Результаты этого исследования послужили основанием рекомендовать комбинированную терапию симвастатином (20 мг/сут) и эзетимибом (10 мг/сут) у больных с выраженной ХПН [67].

Больные после трансплантации органов. Статины показаны в качестве препаратов первой линии терапии у пациентов, перенесших операцию по трансплантации органов. Лечение нужно начинать с низкой дозы, постепенно повышая ее до достижения целевого уровня ХС ЛНП. Контроль ферментов в начале терапии должен проводиться не реже 1 раза в месяц, особенно при сопутствующем приеме циклоспорина (опасность миопатии). Предпочтение следует отдать флувастатину (40–80 мг/сут) или розувастатину (5–10 мг/сут), поскольку эти препараты метаболизируются иной изоформой цитохрома P450 (2C9), нежели цитостатики (3A4).

Больные с инсультом. Дислипидемии могут играть различную роль в патогенезе инсульта. Между наличием ДЛП и развитием ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки существует тесная взаимосвязь. Назначение статинов (аторвастатин 10 мг/сут) у больных с АГ и с повышенным уровнем ХС ЛНП снижает риск развития ишемического инсульта. Это было продемонстрировано в англо-скандинавском исследовании ASCOT-LLA. В исследовании SPARCL также было показано достоверное снижение частоты ишемических инсультов на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут. Таким образом, у пациентов с риском развития ишемического инсульта статины показаны для его предупреждения. В то же время назначение статинов при геморрагическом инсульте не оказывает сколь-нибудь значимого эффекта. Это связано с тем, что в основе развития геморрагического инсульта лежат другие механизмы, не связанные с дислипидемией.

ВИЧ-инфицированные пациенты обычно имеют низкие уровни ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП и повышенный уровень ТГ. Антиретровирусная терапия с течением времени повышает уровень ХС ЛНП с превалированием в составе ЛНП мелких плотных частиц, что удваивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Соблюдение диеты с низким содержанием насыщенных жиров и регулярная физическая активность положительно влияют на состав липопротеидов плазмы, однако многие пациенты нуждаются в назначении гиполипидемических препаратов. Существует опасность лекарственного взаимодействия между липидснижающими и антиретровирусными средствами. Статины являются препаратами выбора в случаях гиперхолестеринемии. Они могут по-разному взаимодействовать с антиретровирусными препаратами. Так, симвастатин противопоказан пациентам, получающим

антиретровирусную терапию на основе ингибиторов протеазы. С осторожностью следует применять комбинацию розувастатина с лопинавиром/ритонавиром. Эзетимиб может быть назначен пациентам с непереносимостью к статинам.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

СЕРГИЕНКО И. В., КУХАРЧУК В. В.

ЭТИОЛОГИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СГХС

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – это наследственное аутосомно-доминантное заболевание, которое ведет к выраженному нарушению метаболизма липопротеидов, обусловленное мутациями генов, регулирующих экспрессию рецепторов ЛНП (LDLR), аполипопротеида В100, профермента *PCSK9*. СГХС проявляется стойким повышением уровня ХС ЛНП и ранним развитием атеросклероза. СГХС впервые описана в 1938 г. норвежским врачом С. Müller как «врожденная ошибка метаболизма», сопровождающаяся высоким уровнем холестерина в сыворотке крови и возможным развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте [486]. В 1960 г. было показано, что заболевание проявляется в виде двух клинических форм: менее тяжелой гетерозиготной (геСГХС) и более тяжелой гомозиготной (гоСГХС) [487]. В 1965 г. было установлено, что чаще всего причиной развития СГХС является снижение плотности рецепторов ЛНП или нарушение их функции [488]. Впоследствии американские ученые М. Brown и J. Goldstein продемонстрировали, что СГХС вызывается мутацией гена ЛНП-рецептора [489].

Гетерозиготная форма СГХС характеризуется достаточно высокой распространенностью (1:300–1:500), гомозиготная СГХС встречается редко (1:1000000). Распространенность гетерозиготной СГХС в разных странах неодинакова, более высокая встречаемость СГХС отмечена в популяции канадцев французского происхождения, евреев-ашкенази, финнов («эффект основателя») [490–496]. В нецелевом исследовании, проведенном в Дании и включающем 69 тыс. участников, получены данные о распространенности геСГХС 1:137 (по критериям Dutch Lipid Clinic Network) [497].

Популяционные исследования показали, что число больных с СГХС во всем мире может составлять примерно 14–34 млн человек [41, 498–500]. Доля выявленных случаев в различных странах значительно колеблется: наибольшее число пациентов с СГХС выявлено в Нидерландах (71% от предполагаемого общего числа больных)

[41, 498–500]. В России количество диагностированных случаев СГХС составляет, вероятно, < 1%. Следует признать, что наши знания о географическом распределении и эпидемиологии геСГХС и гоСГХС являются неполными и истинное количество больных СГХС в России неизвестно. Диагноз СГХС ставится крайне редко, и оценка распространенности данного заболевания базируется на результатах эпидемиологических исследований, проведенных в других странах.

Как правило, у мужчин и женщин с геСГХС и уровнем общего холестерина 8–15 ммоль/л (310–580 мг/дл) ИБС обычно развивается в 3–4 декаде жизни. При этом атеросклероз коронарных артерий при геСГХС обнаруживается у мужчин уже в возрасте 17 лет, у женщин – в 25 лет [501]. Однако в случае ранней диагностики и своевременно начатого лечения геСГХС возможно предотвращение развития атеросклероза и ранней ИБС [502]. При гоСГХС уровень общего ХС колеблется в пределах 12–30 ммоль/л (460–1160 мг/дл), ИБС развивается в молодом возрасте, и без лечения риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и фатальных, крайне высок.

Учитывая высокую смертность от СГХС во всем мире, становится понятной необходимость в раннем выявлении и лечении этого заболевания. Во многих странах (Нидерланды, Великобритания, Франция, Австралия, Новая Зеландия) для регистрации лиц с СГХС созданы национальные регистры, благодаря которым стало возможным эффективно выявлять и лечить СГХС. Разработаны диагностические критерии СГХС – Simon Broome в Англии и Dutch Lipid Clinic Network в Нидерландах, в которых по балльной системе оценивается вероятность заболевания у обследуемого лица, что делает их весьма удобными для применения в клинической практике (табл. 12, 13) [41, 503]. Существуют и другие программы диагностики СГХС, менее распространенные в Европе: MEDPED, в которой основным диагностическим критерием является уровень ХС ЛНП у больного и его родственников [504], и японская шкала диагноза СГХС, предполагающая наличие заболевания при уровне ХС ЛНП > 180 мг/дл (4,65 ммоль/л) и наличии сухожильных и кожных ксантом [505].

Вероятно, распространенность СГХС в РФ значительно выше, чем в странах с установленной частотой 1:500. Так, в исследовании, проведенном в Западном Административном округе г. Москвы, из 2,4 тыс. лиц, обратившихся в поликлинику, уровень общего холестерина (ОХС) был > 7,5 ммоль/л у 12,2%, ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л – у 10,9%. [506]. Эти данные диктуют необходимость создания Российского регистра для выявления больных с СГХС с целью организации ранней диагностики и адекватной терапии.

АЛГОРИТМ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СГХС

Клинические шкалы. Существует ряд фенотипических признаков СГХС у взрослых, которые обусловлены длительностью экспозиции высокого уровня холе-

стераина [507–509]. К ним относятся прежде всего ксантомы сухожилий, которые чаще локализуются на разгибательной поверхности локтевых, коленных суставов, ахилловых сухожилиях и сухожилиях-разгибателях пальцев кисти). Кроме сухожильных ксантом выделяют также кожные, бугорчатые ксантомы, которые локализуются в тех же местах, что и сухожильные ксантомы (см. рис. 12) [510]. Хотя сухожильные ксантомы специфичны для СГХС, все же их нельзя считать стопроцентным маркером заболевания, поскольку они могут встречаться и при других состояниях (ситостеролемия и церебротендинозный ксантоматоз) [511]. Поэтому для верификации диагноза рекомендуется провести ДНК-диагностику и анализ уровня фитостерола в плазме крови [512, 513]. Липоидная дуга роговицы может иметь значение для диагностики СГХС у лиц моложе 45 лет. Также у больных СГХС часто можно наблюдать ксантелазмы – отложения липидов на коже век (см. рис. 12). Помимо фенотипических критериев используются генотипические. В настоящее время для диагностики СГХС широко используются уже упомянутые британские и нидерландские критерии, представленные в таблицах 12 и 13 [499].

Таблица 12. Британские критерии для диагностики геСГХС (Simon Broome criteria)

Определенная (Definite) СГХС	Вероятная (Possible) СГХС
Гиперхолестеринемия Взрослые – ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л Дети моложе 16 лет – ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л	
Плюс хотя бы 1 пункт из перечисленных:	
<ul style="list-style-type: none"> – сухожильные ксантомы у пациента или у родственников 1-2-й линии – найденные мутации ЛНП-рецептора, апоВ100 или <i>PCSK9</i> 	<ul style="list-style-type: none"> – ИМ у родственника 1-й линии до 60 лет или у родственника 2-й линии до 50 лет – семейный анамнез повышенного уровня ХС: ОХС > 7,5 ммоль/л у взрослого родственника 1-2-й линии или > 6,7 ммоль/л у ребенка или брата/сестры моложе 16 лет

Генетическое тестирование. Генетическое обследование для постановки диагноза СГХС или клинической оценки обычно не требуется, но в сомнительных случаях становится необходимым. Общепринято, что СГХС развивается в случаях мутации трех генов: ЛНП-рецепторов (LDLR), аполипопротеида В100 (АРОВ) и *PCSK9* [514]. Кроме того, указывается возможная роль мутации белка модулятора рецепторов ЛНП. Патогенные мутации в одном из этих генов определяются приблизительно у 70% больных с СГХС и у 20% с фенотипически вероятным/возможным диагнозом СГХС [512–516]. С помощью новых молекулярных методов, таких как секвенирование генома, возможна детекция значительного количества

мутаций [517, 518]. Около 95% мутаций идентифицировано в гене ЛНП рецептора, 4–5% – в гене APOB, и < 1% – в гене PCSK9 [512, 513, 519, 520]. Принимая во внимание высокую вариабельность мутаций, у многих больных с возможной СГХС не удастся подтвердить диагноз при помощи генетического исследования [512, 514–516]. В этих

Таблица 13. Нидерландские критерии для диагностики геСГХС (Dutch Lipid Clinic Network criteria)

Критерий	Баллы
Семейный анамнез (максимальная сумма баллов – 2)	
Раннее развитие ИБС у родственника 1-й линии (возраст < 55 лет для мужчин, < 60 лет для женщин)	1
Уровень ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у родственника 1-й линии	1
Сухожильные ксантомы и/или липоидная дуга роговицы у родственника 1-й линии	2
Ребенок в возрасте < 18 лет с уровнем ХС ЛНП > 3,9 ммоль/л	2
Клинический анамнез (максимальная сумма баллов – 2)	
Наличие ИБС у мужчины в возрасте < 55 лет, у женщины < 60 лет	2
Наличие ЦВБ или болезни периферических артерий у мужчины в возрасте < 55 лет, у женщины в возрасте < 60 лет	1
Физикальное обследование (максимальная сумма баллов – 6)	
Сухожильные ксантомы	6
Липоидная дуга роговицы в возрасте < 45 лет	4
Анализ крови на ХС ЛНП (максимальная сумма баллов – 8)	
> 8,5 ммоль/л (> 325 мг/дл)	8
6,5–8,4 ммоль/л (251–325 мг/дл)	5
5,0–6,4 ммоль/л (191–250 мг/дл)	3
4,0–4,9 ммоль/л (155–190 мг/дл)	1
Молекулярно-генетический анализ (максимальная сумма баллов – 8)	
Мутация гена LDLR	8
Мутация гена APOB	8
Мутация гена PCSK9 (gain-of-function)	8
Сумма баллов	
Определенная (Definite) СГХС	> 8
Вероятная (Probable) СГХС	6–8
Возможная (Possible) СГХС	3–5
Маловероятная (Unlikely) СГХС	< 3

случаях при лечении больных ориентируются на уровень липидов в плазме и риск развития ССЗ [508, 509, 521]. Примером эффективности генетического тестирования СГХС является исследование, проведенное в Западной Австралии, в котором обследовали родственников 100 пробандов с генетически верифицированным диагнозом СГХС. Из 366 родственников, протестированных на СГХС, у 188 (51,4%) была выявлена патогенная мутация гена ЛНП-рецептора [522]. Это исследование показало, что каскадный скрининг, включающий генетическое тестирование и измерение концентрации ХС, оправдан с точки зрения как первичной профилактики в семьях пробандов, так и экономических затрат [523]. Таким образом, генетические исследования входят в систему каскадного скрининга, который необходимо проводить при подозрении на СГХС во всех случаях, когда это технически возможно [524, 525].

Каскадный скрининг

Оптимальным для выявления больных с СГХС признан подход, основанный на обследовании родственников пациента – каскадный скрининг [499]. СГХС следует заподозрить в случае выраженного повышения уровня ХС ЛНП: у взрослых старше 20 лет $> 4,9$ ммоль/л (190 мг/дл), у детей и подростков $> 4,1$ ммоль/л (160 мг/дл) [526]. Вероятность СГХС выше у лиц, в семьях которых наблюдались случаи гиперхолестеринемии, а также ранней ИБС (у мужчин моложе 55 лет, у женщин моложе 65 лет).

При выявлении этих признаков целесообразно провести каскадный скрининг по выявлению СГХС у родственников пробанда [508, 509]. Как правило, каскадный скрининг состоит из определения мутации, определения уровня липидов и наличия выявленной мутации у родственников 1-й и 2-й линии родства [503–505]. Врачу следует обсудить с пациентом необходимость оповещения его семьи о выявленном заболевании и о последствиях для их здоровья в случае несвоевременной диагностики и терапии [509].

Дети с подозрением на геСГХС должны быть обследованы как можно раньше, предпочтительно в возрасте от 5 до 10 лет [527–529]. С целью обнаружения СГХС в детском возрасте (у детей, один или два родителя которых страдают СГХС) следует рассмотреть три стратегии: каскадный скрининг, универсальный скрининг (на основании фенотипических изменений) или селективный скрининг (на основании выявления у родственников мутации, которая обнаружена у пробанда) [530, 531]. В разных странах используются различные стратегии, основанные на стандартах медико-санитарной помощи и рекомендациях экспертов. В ряде европейских стран и Австралии каскадный скрининг проводят на основе генетического тестирования [503, 509, 532], тогда как в США у детей с 2-летнего возраста проводится селективный скрининг, а в возрасте 9–11 лет – универсальный скрининг [508, 526]. Универсальный скрининг желателно проводить до достижения

половой зрелости, что практикуется, например в Словении и Японии, но рентабельность данной стратегии остается неизвестной [530].

Следует подчеркнуть, что в настоящее время определение ОХС и его фракций не входит в стандарты обследования детей, хотя необходимость проведения такого анализа очевидна. Более того, в России до настоящего времени отсутствуют стандартизированные по полу и возрасту референсные значения ХС ЛНП.

ЛЕЧЕНИЕ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Лечение больных с СГХС лучше начинать в специализированных стационарах, имеющих опыт ведения таких больных. В любом случае необходимо определиться с прогнозом, наличием дополнительных факторов риска (курение, ожирение, уровень Лп(а) и сопутствующих заболеваний: АГ, СД, ХБП. Пациенты с СГХС должны строго следовать всем рекомендациям по немедикаментозной терапии (соблюдение диеты, прекращение курения, повышение уровня физической активности (при возможности), контроль веса). Однако этих мероприятий недостаточно для снижения уровня холестерина до целевого уровня. Поэтому всем больным назначается медикаментозная терапия: средние и высокие дозы статинов (аторвастатин 40–80 мг/сут, розувастатин 20–40 мг/сут). Если целевого уровня ХС ЛНП не удается достигнуть, следует добавить зетимиб.

Целевые уровни ХС ЛНП для больных с СГХС составляют 1,4 ммоль/л для лиц с ИБС и другими клиническими проявлениями атеросклероза и 1,8 ммоль/л для лиц без клинических проявлений атеросклероза. Если в силу каких-либо причин эти уровни не могут быть достигнуты, следует стремиться снизить уровень ХС ЛНП на 50% от исходного значения. В настоящее время широкие возможности для эффективной коррекции гиперхолестеринемии у этих больных появились в связи с появлением препаратов ингибиторов PCSK 9 типа.

Медикаментозную терапию, особенно у мужчин, необходимо начинать как можно раньше, с детского возраста. Такой подход ведет к снижению времени экспозиции гиперхолестеринемии. С 1990 г. проводятся исследования по применению статинов у детей с СГХС (в возрасте от 7 до 17 лет). Проведено 8 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включавших 1074 пациента. Статины значительно снижали концентрацию ХС ЛНП. Уровни АЛТ, АСТ, КФК не отличались между обследуемой и контрольной группами. Миопатия и другие побочные явления наблюдались с небольшой частотой, одинаковой в обеих группах. Таким образом, в краткосрочной перспективе применение статинов у детей считается безопасным [501]. Кроме того, имеются данные об относительной безопасности долгосрочного применения статинов у детей с гeСГХС с 7 лет [533].

В особых случаях, например у пациентов с гоСГХС, терапию статинами следует начинать в более раннем возрасте [526]. FDA одобрено 6 статинов (розувастатин,

аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин) для снижения повышенного уровня ХС ЛНП у детей 10 лет и старше [534, 535]. Как правило, статины в средних дозах (20–40 мг) снижают уровень ХС ЛНП на 23–40% [536]. Ряд авторов рекомендуют использовать у детей комбинированную гиполипидемическую терапию – статины в сочетании с секвестрантами желчных кислот [537, 538], а при наличииотягощенного семейного анамнеза и других факторов риска – проводить более интенсивную гиполипидемическую терапию [527, 539–541].

Секвестранты желчных кислот (колесевелам, холестирамин, колестипол) снижают уровень ХС ЛНП на 10–20%, но терапия холестирамином и колестиполом связана с побочными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта [542, 543]. Терапия колесевеламам переносится лучше, и поэтому может назначаться детям в качестве монотерапии и в комбинации со статинами [544]. Применение эзетимиба у детей не одобрено FDA. На сегодняшний день нет рандомизированных плацебо-контролируемых исследований лечения гоСГХС у детей. Однако, основываясь на опыте экспертов, у пациентов с гоСГХС следует применять высокие дозы сильнодействующих статинов и при необходимости дополнять медикаментозную терапию экстракорпоральным аферезом ЛНП.

В последние годы в связи с выходом ингибиторов *PCSK9* – гиполипидемических препаратов с принципиально новым механизмом действия появились новые возможности для эффективной терапии пациентов с СГХС. Препарат эволокумаб – первый и единственный зарегистрированный на сегодняшний момент в РФ ингибитор *PCSK9* – показан к применению у взрослых пациентов как с гетерозиготной, так и с гомозиготной СГХС в качестве дополнения к фоновой терапии статинами (с эзетимибом или без него), а также в качестве монотерапии у пациентов СГХС с непереносимостью эффективных доз статинов. Высокая эффективность эволокумаба в снижении ХС ЛНП у пациентов с геСГХС на сегодняшний день является недостижимой с помощью стандартной терапии статинами/эзетимибом. При этом профиль безопасности эволокумаба полностью сравним с плацебо [453].

В отношении еще более сложных в ведении пациентов – с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (гоСГХС) – эволокумаб показан к назначению уже с 12 лет в дозе 420 мг подкожно раз в 2 недели или раз в месяц. Клиническое исследование TESLA-B, проводимое у больных с гоСГХС, продемонстрировало высокую эффективность эволокумаба в снижении ХС ЛНП даже у таких наиболее тяжелых пациентов (на 30,9% по сравнению с плацебо) [545]. Таким образом, препараты нового поколения на основе моноклональных антител-ингибиторов *PCSK9* проявляют наибольшую эффективность в снижении ХС ЛНП по сравнению с другими доступными стандартными препаратами и являются перспективным и долгожданным терапевтическим решением как для пациентов с геСГХС, так и для наиболее тяжелых пациентов с гоСГХС.

Женщинам с СГХС в качестве метода контрацепции рекомендуется применять оральные контрацептивы, содержащие эстроген в малых дозах [36, 546]. Во время беременности и в период лактации не рекомендуется принимать статины и другие гиполипидемические средства из-за их возможного тератогенного действия [547]. Следует иметь в виду, что в течение физиологически протекающей беременности уровни ХС и ТГ повышаются, что связано с действием эстрогена и прогестерона на метаболизм липопротеинов [548]. Однако это повышение является физиологическим и не сопряжено с риском ССО. Согласно данным 21 исследования, уровень общего холестерина во время беременности повышается на 46%, ЛНП – на 60%, ЛВП – на 10% [549].

ГоСГХС является заболеванием, которое представляет угрозу для матери и плода. Эксперименты на животных и исследования на людях показали, что высокий уровень материнского холестерина приводит к недостаточности маточно-плацентарного кровообращения, что увеличивает риск таких осложнений для матери и плода, как задержка развития плода, преэклампсия и преждевременные роды [550, 551]. Некоторые специалисты рассматривают гоСГХС как противопоказание к беременности [552]. В настоящее время нет каких-либо определенных рекомендаций по ведению беременных с СГХС. Беременным следует скорректировать диету, отказаться от курения. Из препаратов возможен прием секвестрантов желчных кислот, хотя существует вероятность развития дефицита материнских жирорастворимых витаминов, в том числе витамина К [553]. Безопасным препаратом для контроля гиперхолестеринемии в период беременности и лактации является секвестрант желчных кислот – колесевелам [554]. В случаях беременности в сочетании с гомозиготной СГХС возможно проведение афереза ЛНП. Этот вид терапии в наименьшей степени связан с развитием побочных явлений [548, 555–557]. Описаны единичные случаи удачных родов у больных с гомо- и гетерозиготными формами СГХС, которым проводились процедуры афереза ЛНП [558, 559]. Аналогичные данные были получены при исследовании модели СГХС на животных, свидетельствующие об увеличении активности ЛНП-рецепторов во время беременности [560]. Вместе с тем нельзя забывать, что аферез ЛНП может осложниться выраженной гипотонией и обмороком [561]. Принятие решения о проведении афереза ЛНП во время беременности может быть принято только после получения информированного согласия, после обсуждения со специалистами, имеющими опыт ведения таких пациенток [519]. Женщины с СГХС, по-видимому, не имеют более высокого риска преждевременных родов или риска рождения детей с низкой массой тела, а также с пороками развития, чем здоровые женщины.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ В ТЕРАПИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ

СЕРГИЕНКО И. В., КУХАРЧУК В. В.

Для лечения тяжелых форм ДЛП, главным образом гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии, применяются экстракорпоральные методы, такие как иммуносорбция ЛНП, каскадная плазмофльтрация, плазмосорбция, гемосорбция, преципитация ЛНП гепарином.

Наиболее специфичным видом экстракорпоральной терапии, направленным только на удаление атерогенных ЛНП, является иммуносорбция (аферез) ЛНП [562]. Во время этой процедуры кровь разделяется в центрифуге на эритроциты и плазму. Плазма протекает поочередно через иммуносорбционные колонки, в которых происходит связывание ЛНП. Очищенная от ЛНП плазма с сохраненными в ней белками, ферментами, гормонами, витаминами, ЛВП возвращается пациенту вместе с эритроцитами.

Процедуры проводят с интервалом 1 раз в неделю у больных с гомозиготной ГХС и 1–2 раза в месяц у больных с гетерозиготной ГХС. Больные должны находиться на максимально переносимой дозе статинов; это необходимое условие для поддержания требуемого уровня ХС ЛНП и нивелирования эффекта рикошета, который проявляется резким повышением уровня ХС ЛНП в ближайшее время после завершения иммуносорбции. Опыт показывает, что в результате длительного проведения иммуносорбции уровень ХС ЛНП снижается на 50–75%, наряду с этим нормализуются уровни фибриногена и СРБ, снижается вязкость крови. У больных, которым проводили иммуносорбцию ЛНП, наблюдали регрессию кожных ксантом, уменьшение числа приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке. Проведенные ангиографические исследования с применением метода селективной коронарографии показали стабилизацию, а в отдельных случаях и регрессию атеросклеротических бляшек [563].

Больные хорошо переносят процедуры афереза ЛНП: из побочных явлений в редких случаях наблюдали эпизоды гипотонии, ознобы, гиперемии кожных покровов, которые либо проходили без вмешательства, либо купировались назначением стандартных доз десенсибилизирующих препаратов. Опыт длительного проведения иммуносорбции ЛНП у детей с гомозиготной формой СГХС показывает отсутствие каких-либо отклонений в их умственном и физическом развитии, изменений в гормональных, биохимических и гематологических показателях [564].

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – заболевание, обусловленное несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, приводящее к нарушениям функций сердца; поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям. Поражение коронарных артерий бывает органическим (необратимым) и функциональным (преходящим). Факторы функционального поражения коронарных артерий – спазм, преходящая агрегация тромбоцитов и внутрисосудистый тромбоз. Главная причина органического поражения коронарных артерий и, как следствие, ИБС – стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. В текущих рекомендациях ESC (2019) термин «хроническая ишемическая болезнь сердца» был заменен на «хронические коронарные синдромы» (CCS), по аналогии с острым коронарным синдромом [565].

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ИБС

СЕРГИЕНКО И. В., КУХАРЧУК В. В.

В большинстве случаев (> 95%) основными причинами развития ИБС являются стабильный анатомический атеросклеротический и/или функциональный стеноз эпикардиальных сосудов и/или микроциркуляции. Другими причинами ИБС (< 5% случаев) являются: врожденные аномалии отхождения коронарных артерий, синдромы Марфана, Элерса-Данло с расслоением корня аорты, коронарные васкулиты при системных заболеваниях и коллагенозах (болезнь Kawasaki и синдром Гурлер), бактериальный эндокардит, передозировка сосудосуживающих препаратов и некоторых наркотических средств, диффузное стенозирование коронарных артерий в пересаженном сердце [566].

Традиционные немодифицируемые факторы риска (ФР) ИБС – мужской пол, возраст и отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (наличие у близких родственников клинических проявлений атеросклероза в возрасте до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин). Главные модифицируемые ФР – нарушение липидного обмена (дислипидемия), артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, малая физическая активность, курение. При этом необходимо учитывать так называемые гендерспецифические ФР, предрасполагающие к раннему развитию заболеваний, связанных с атеросклерозом (нарушения менструального цикла, синдром поликистозных яичников, менопауза, особенно хирургическая в возрасте до 50 лет, гестационный диабет, гестационная АГ).

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС

СЕРГИЕНКО И. В., КУХАРЧУК В. В.

В основе патогенеза ИБС лежит несоответствие между потребностью миокарда в крови и кислороде и его доставкой по коронарным артериям. Патоморфологическим субстратом хронической ИБС практически всегда являются атеросклеротические сужения КА, как правило, не менее чем на 50–70%. При этом тяжесть стенокардии зависит от степени сужения КА, а также от локализации и протяженности и количества стенозов, числа пораженных КА и индивидуального коллатерального кровотока. Степень стеноза, особенно эксцентрического, может варьировать в зависимости от изменения тонуса гладких мышц в области атеросклеротической бляшки (АСБ), что проявляется в изменениях переносимости физической нагрузки. Часто стенокардия имеет смешанный патогенез. Наряду с органическим атеросклеротическим поражением (фиксированной коронарной обструкцией) в ее возникновении играет роль преходящее уменьшение коронарного кровотока (динамический коронарный стеноз), обычно связанное с изменениями сосудистого тонуса, спазмом, дисфункцией эндотелия. В редких случаях стенокардия может развиваться при отсутствии видимого стеноза в КА, но в таких случаях почти всегда имеют место ангиоспазм или нарушение функции эндотелия коронарных сосудов [567, 568].

Вне зависимости от клинических проявлений стабильной ИБС в возникновении ишемии играет ведущую роль как снижение способности к увеличению коронарного кровотока при повышении метаболических потребностей миокарда (снижение коронарного резерва), так и первичное уменьшение коронарного кровотока [567]

Основные состояния, провоцирующие ишемию миокарда или усугубляющие ее течение.

Повышающие потребление кислорода:

1. Несердечные: АГ, гипертермия, гипертиреоз, интоксикация симпатомиметиками (например, кокаином), возбуждение, артериовенозная фистула.
2. Сердечные: ГКМП (гипертрофическая кардиомиопатия), аортальные пороки сердца, тахикардия.

Снижающие поступление кислорода:

1. Несердечные: гипоксия, анемия, гипоксемия, пневмония, бронхиальная астма, ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких), легочная гипертензия, синдром ночного апноэ, гиперкоагуляция, полицитемия, лейкопения, тромбоцитоз.
2. Сердечные: врожденные и приобретенные пороки сердца, систолическая и/или диастолическая дисфункция ЛЖ [568].

Ишемия и гипоксия миокарда развиваются при преходящем несоответствии между возможностью доставки крови и метаболическими потребностями ткани,

что приводит к изменениям в определенной последовательности, возможно, объясняющей большую чувствительность для выявления ишемии методик с визуализацией, основанных на оценке перфузии, метаболизма и сократимости стенок сердца по сравнению с ЭКГ [569].

- Увеличение концентрации H^+ и K^+ в венозной крови в зоне ишемии.
- Признаки диастолической и впоследствии систолической дисфункции ЛЖ с нарушением локальной сократимости.
- Развитие изменений сегмента ST-T.
- Ишемическая боль (стенокардия).

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Понятие ИБС включает острые переходящие и хронические патологические состояния. Хроническая ИБС (ХИБС) может иметь сравнительно доброкачественное течение на протяжении многих лет. Выделяют стабильную симптомную или бессимптомную фазы, которые могут прерваться развитием ОКС. Постепенное прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и сердечной недостаточности приводят к снижению функциональной активности больных, а у некоторых – к острым осложнениям (нестабильная стенокардия, ИМ), которые бывают фатальными (внезапная сердечная смерть) [570].

По данным различных регистров, в общей популяции больных с ИБС ежегодная смертность варьирует от 1,2 до 2,4%, а частота фатальных ССО – от 0,6 до 1,4%. Нефатальные ИМ развиваются с частотой 0,6–2,7% в год [11, 571]. Вместе с тем в субпопуляциях с различными сопутствующими ФР значения этих показателей могут различаться. Так, по данным регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), у пациентов, перенесших ранее ИМ и страдающих сахарным диабетом ежегодная смертность составила 3,8% в год в отличие от больных с хронической ИБС без обструктивного поражения КА – 0,63% в год [572].

Индивидуальный своевременный установленный диагноз ИБС, оценка прогноза заболевания являются важной частью адекватного ведения пациентов, позволяя существенно снизить заболеваемость и смертность среди лиц с хронической ИБС.

Суммируем основные составляющие клиники стабильной ИБС [573].

- Патогенез: атеросклеротическое и/или функциональное повреждение эпикардальных сосудов и/или нарушение микроциркуляции.
- Естественное течение: стабильные симптомные или бессимптомные периоды, которые могут прерываться развитием острого коронарного синдрома.
- Механизмы развития ишемии миокарда: фиксированные или динамические стенозы эпикардальных коронарных артерий, микроваскулярная дисфункция,

локальный или диффузный спазм эпикардиальных коронарных артерий. Вышеперечисленные механизмы могут сочетаться у одного и того же пациента и меняться во времени.

- Клиническая картина:
 1. Стенокардия напряжения, которая развивается вследствие эпикардиальных стенозов, микрососудистой дисфункции, вазоконстрикции в местах динамических стенозов, комбинации всего вышеперечисленного.
 2. Стенокардия покоя, которая развивается вследствие вазоспазма различных видов: локального эпикардиального, диффузного эпикардиального, микрососудистого, комбинации вышеперечисленного.
 3. Асимптомная ИБС, которая развивается при отсутствии ишемии и/или дисфункции левого желудочка (ЛЖ) или несмотря на наличие ишемии и/или дисфункции ЛЖ.
 4. Ишемическая кардиомиопатия.

КЛАССИФИКАЦИИ ИБС

Существует несколько классификаций ИБС. В российской клинической практике широко применяется классификация, основанная на Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) и рекомендациях Комитета экспертов ВОЗ (1979 г.). В 1984 г. с поправками ВКНЦ АМН СССР эта классификация была принята в нашей стране [566].

Классификация ИБС (в модификации ВКНЦ АМН СССР)

1. Стенокардия напряжения
 - 1.1. Стенокардия напряжения, впервые возникшая: продолжительность заболевания до 1 месяца с момента появления симптомов.
 - 1.2. Стенокардия напряжения стабильная: продолжительность заболевания более 1 месяца с указанием функционального класса (I–IV).
 - 1.3. Стенокардия напряжения прогрессирующая: увеличение частоты, тяжести и продолжительности приступов в ответ на обычную для больного нагрузку, уменьшение эффективности нитроглицерина, иногда изменения на ЭКГ.
 - 1.4. Стенокардия спонтанная: синонимы – вазоспастическая, особая, вариантная, Принцметала. Приступы возникают в покое, нередко ночью, трудно поддаются действию нитроглицерина, сопровождаются характерными изменениями на ЭКГ, в некоторых случаях могут сочетаться со стенокардией напряжения.
2. Острая очаговая дистрофия миокарда (в настоящее время этот диагноз почти не используют).

3. Инфаркт миокарда
 - 3.1. Крупноочаговый (синонимы – трансмуральный, Q-инфаркт): первичный, повторный (дата).
 - 3.2. Мелкоочаговый (синонимы – интрамуральный, инфаркт без зубца Q): первичный, повторный (дата).
4. Кардиосклероз постинфарктный очаговый. Диагноз устанавливают не ранее чем через 1 месяц с момента развития ИМ.
5. Нарушение сердечного ритма (с указанием формы и степени).
6. Сердечная недостаточность (с указанием формы и стадии).
7. Безболевая форма ИБС.
8. Внезапная коронарная смерть (смерть в присутствии свидетелей, наступившая мгновенно или в пределах 6 часов от начала сердечного приступа).

В классификации МКБ-10 представлен 21 класс заболеваний, каждому из которых присвоены рубрики от А до Z. Класс IX «Болезни системы кровообращения» имеет цифровую рубрикацию от I00 до I99, при этом ИБС находится в рубриках I20–I25. Так, стабильная стенокардия имеет код I20.8, нестабильная стенокардия – I20.0, вазоспастическая (спонтанная) стенокардия – I20.1, острый инфаркт миокарда обозначен рубрикой I21, постинфарктный очаговый кардиосклероз – I25.2, безболевая ишемия миокарда – I25.6. В клинической практике удобнее пользоваться классификацией ВОЗ, так как в ней учтены разные формы заболевания. В здравоохранении при официальной статистике используют МКБ-10.

ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС

(СЕРГИЕНКО И. В., АЛЕКСЕЕВА И. А., КУХАРЧУК В. В.)

Различают стенокардию напряжения, безболевую ишемию миокарда, вазоспастическую и микроваскулярную стенокардию. Типичный приступ стенокардии (грудной жабы) может быть охарактеризован с помощью следующих признаков:

- локализация: боль (тяжесть, жжение, дискомфорт) вследствие ишемии миокарда типично локализуется за грудиной у ее основания, эквивалентом боли бывает одышка;
- иррадиация: обычно иррадирует в левую руку, лопатку, спину и нижнюю челюсть, довольно редко локализация и иррадиация болей бывают атипичными;
- продолжительность: обычно приступ стенокардии длится от 1 до 10 мин, иногда до 30 мин, но не более;

- связь с физической нагрузкой и/или другими провоцирующими факторами: боль провоцируется физической или эмоциональной нагрузкой, подъемом АД, выходом на морозный воздух, обильным приемом пищи;
- купирование: боль, как правило, быстро купируется после прекращения нагрузки (провоцирующего фактора) или через 2–4 мин после сублингвального приема нитроглицерина.

Определение типичной и атипичной стенокардии представлено следующей классификацией [574]:

1. Типичная стенокардия (определенная): удовлетворяет следующим трем критериям:
 - загрудинная боль или дискомфорт характерного качества и продолжительности;
 - возникает при физической нагрузке или эмоциональном стрессе;
 - проходит в покое и (или) после приема нитроглицерина.
2. Атипичная (вероятная) стенокардия: удовлетворяет двум из трех критериев.
3. Несердечная боль (не связанная с ишемией миокарда): один или ни одного из вышеперечисленных критериев.

Атипичная стенокардия наиболее часто может быть болью, напоминающей типичную по локализации и характеру, чувствительна к нитратам, но без явных провоцирующих факторов. Так, подобная боль может начинаться в покое и быть минимальной по интенсивности, затем постепенно нарастать, сохраняясь на максимальном уровне до 15 минут, с последующим уменьшением и постепенным исчезновением – такая симптоматика может быть клиническим проявлением вазоспазма [575]. Другим атипичным проявлением может быть боль по типу стенокардитической, но возникающей через некоторое время после окончания физической нагрузки, и может плохо поддаваться купированию нитратами – такая симптоматика может быть характерна для пациентов с микроваскулярной стенокардией [576].

Несердечная боль не похожа на описанную выше, может отличаться от типичной [577]:

- по локализации: в левой и/или правой половине грудной клетки
- по отсутствующей иррадиации
- по продолжительности: может длиться часами и даже днями
- по характеру: может носить точечный, локальный характер
- может провоцироваться пальпацией грудной клетки
- купирующий эффект нитроглицерина отсутствует или нечеткий.

Функциональные классы стенокардии. В зависимости от переносимой физической нагрузки по классификации, предложенной Канадским кардиологическим

обществом, различают 4 функциональных класса стенокардии [578]. При этом важно помнить, что во внимание принимают максимальное ограничение активности и что в отдельные дни пациенты могут чувствовать себя лучше.

- I ФК: ограничения обычной повседневной физической активности нет. Приступ стенокардии возникает при выполнении очень интенсивной, или очень быстрой, или продолжительной нагрузки, а также во время отдыха вскоре после выполнения такой нагрузки.
- II ФК: небольшое ограничение обычной физической активности. Стенокардия возникает в результате быстрой ходьбы или быстрого подъема по лестнице после еды или на холоде, или в ветреную погоду, или под влиянием эмоционального стресса, или в первые несколько часов после подъема с постели, во время ходьбы на расстояние больше 200 м (двух кварталов) по ровной местности или во время подъема по лестнице более чем на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях.
- III ФК: выраженное ограничение обычной физической активности. Приступ стенокардии возникает в результате ходьбы на расстояние от одного до двух кварталов (100–200 м) по ровной местности или при подъеме по лестнице на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях.
- IV ФК: невозможность выполнять любой вид физической деятельности без возникновения неприятных ощущений. Боль возникает при незначительной физической активности и в покое.

Дифференциальную диагностику при стенокардии напряжения проводят со следующими состояниями:

- сердечно-сосудистые заболевания: выраженная гипертрофия миокарда при артериальной гипертензии, аортальном стенозе, гипертрофическая кардиомиопатия, коронариты, расслаивающая аневризма аорты, вазоспастическая стенокардия, тромбоэмболия легочной артерии, перикардит;
- острые и хронические заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта: рефлюкс-эзофагит, спазм пищевода, эрозивное поражение, язвенная болезнь и опухоли пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, холецистит, панкреатит;
- острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей: острый бронхит, трахеит, бронхиальная астма;
- заболевания легких: плеврит, пневмония, пневмоторакс, рак легких;
- травмы и посттравматические заболевания грудной клетки, остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника с корешковым синдромом;
- психогенные расстройства: нейроциркуляторная дистония, гипервентиляционный синдром, панические расстройства, психогенная кардиалгия, депрессия;
- Межреберная невралгия, миалгия;

- артрит грудинно-реберных суставов (синдром Титце);
- острые инфекционные заболевания (опоясывающий лишай) [570].

Безболевая (немая) ишемия миокарда (ББИМ) представляет собой выявление объективных признаков ишемии миокарда при отсутствии стенокардии или ее эквивалентов [579]. Еще в 1970-е гг. в результате исследований было показано, что у пациентов со стабильной ИБС бессимптомная ишемия миокарда встречается чаще, чем симптоматичная [580]. В рамках хронической ИБС выделяют 2 типа безболевого ишемии миокарда:

- 1 тип: полностью безболевая ишемия миокарда.
- 2 тип: сочетание безболевых и болевых эпизодов ишемии.

Эпизоды ББИМ обычно выявляют при проведении суточного мониторирования ЭКГ и различных нагрузочных или фармакологических стресс-тестов [581, 582]. Полностью безболевого ишемии миокарда (1 тип) выявляется приблизительно у 18–25% лиц с доказанным атеросклерозом КА. При сопутствующем сахарном диабете вероятность ББИМ выше [566, 583]. При суточном мониторировании ЭКГ приблизительно у половины больных ХИБС регистрируются эпизоды переходящей депрессии сегмента ST, отражающей ББИМ [584]. При этом большинство эпизодов ББИМ фиксируется днем, что объясняется повышенной средней ЧСС во время активной деятельности [585]. В то же время нередко эпизоды ББИМ происходят и ночью, на фоне нормальной и даже сниженной ЧСС, что, по-видимому, отражает роль динамических стенозов (вазоспазм) КА. Считается, что ББИМ, возникающая как в дневное, так и в ночное время характерна либо для тяжелого поражения большинства КА, либо для поражения ствола левой ЛКА [570].

Повреждающее действие ишемии на миокард определяется не наличием боли, а выраженностью и продолжительностью гипоперфузии. Поэтому при ББИМ неблагоприятным прогностическим значением обладают как количество, так и выраженность, продолжительность эпизодов ишемии миокарда независимо от того, являются они болевыми или безболевыми. У лиц с ББИМ 1 типа, выявленной во время нагрузочной пробы, риск сердечно-сосудистой смерти выше в 4–5 раз, чем у здоровых людей. Выявление эпизодов ББИМ при суточном мониторировании ЭКГ также является неблагоприятным предиктором [586]. Сопутствующие ББИМ факторы сердечно-сосудистого риска (сахарный диабет, ИМ в анамнезе, курение) дополнительно ухудшают прогноз [587].

Вазоспастическая (вариантная) стенокардия (ВСС) описана М. Prinzmetal в 1959 г. как разновидность (вариант) болевого приступа в грудной клетке, вызванного ишемией миокарда в покое, вне связи с физической и эмоциональной нагрузкой, сопровождающегося элевациями сегмента ST на ЭКГ. Нередко такую стенокардию называют вариантной [588]. У пациентов с ВСС отмечается типичный

ангинозный приступ преимущественно в покое и никогда (или крайне редко) при физической нагрузке. Болевой приступ при этом, как правило, очень сильный, возникает в основном в ночное время или рано утром. Ангинозные приступы часто сопровождаются преходящим подъемом сегмента ST на ЭКГ. Некоторые пациенты отмечают «горячие» и «холодные» симптомные фазы с периодами смягчения и ухудшения клинической картины, длящиеся неделями или месяцами. Однако в некоторых случаях симптомы могут присутствовать годами, возобновляясь при отмене терапии.

Механизм развития такого спазма выяснен недостаточно. Ангиографические исследования в 1960-х гг. показали, что вариантная стенокардия имеет уникальный механизм, заключающийся в спазме (до окклюзии/субокклюзии) эпикардиальной артерии, приводящем к кратковременной трансмуральной ишемии. ВСС может сопровождаться угрожающими нарушениями ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), изредка приводит к развитию ИМ и даже к внезапной смерти. Нитраты обычно купируют приступ в течение нескольких минут (рис. 30).

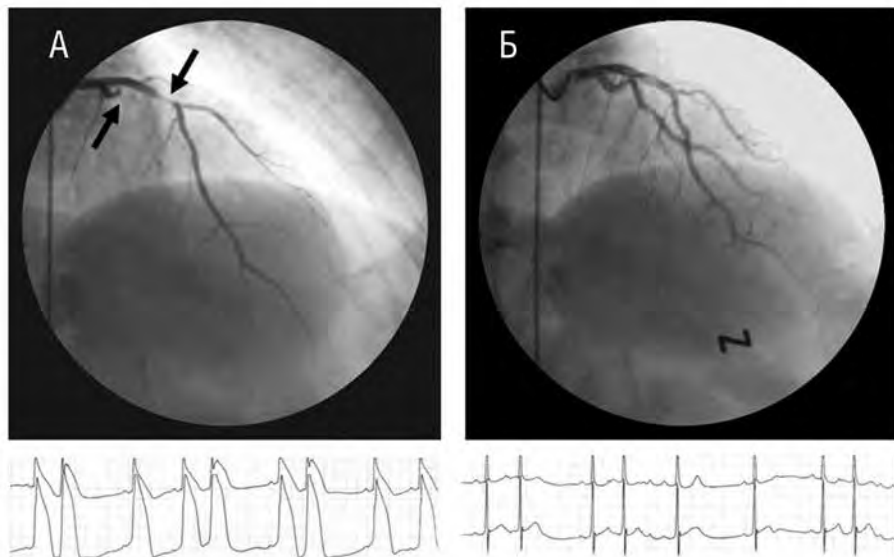


Рис. 30. А. Окклюзирующий коронарный вазоспазм обеих ветвей ЛКА (ПНА и ОА, стрелки) после внутрикоронарного введения эргоновина пациенту с типичной вариантной стенокардией. Б. Коронарный вазоспазм быстро купирован после внутрикоронарного введения изосорбида динитрата

При типичной вазоспастической стенокардии ишемия наступает вследствие существенного уменьшения диаметра просвета коронарных артерий и снижения кровотока дистальнее места спазма, но не в результате повышения потребности миокарда в кислороде. Стенокардия покоя, вызванная спазмом КА, часто отмечается у пациентов со стабильным обструктивным коронарным атеросклерозом в отличие от спазма КА, индуцируемого физической нагрузкой, который иногда регистрируется у лиц с необструктивным атеросклерозом [589]. На ЭКГ во время вазоспазма обычно регистрируется элевация сегмента ST, при КАГ – локальный окклюзирующий спазм (рис. 30, 31).

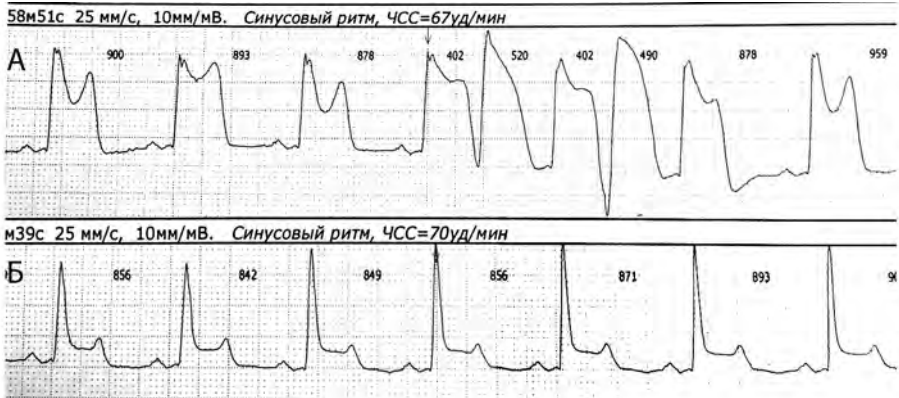


Рис. 31. А. Элевация сегмента ST до 4 мм с эпизодом желудочковой тахикардии. Б. После приема сублингвально 0,3 мг нитроглицерина степень элевации ST уменьшается и исчезают желудочковые нарушения ритма

Вместе с тем у ряда больных во время спазма КА ангиографически регистрируется протяженный до дистального русла диффузный субтотальный спазм, который может сопровождаться горизонтальной депрессией сегмента ST. Подобный вид спазма отмечается при микрососудистом спазме, регистрируемом у лиц с микрососудистой стенокардией покоя. Кроме того, у части пациентов со спровоцированным спазмом КА не отмечается какой-либо динамики сегмента ST [590]. Спонтанный спазм КА при КАГ у больных с предполагаемой вазоспастической стенокардией наблюдают редко. Среди установленных провоцирующих факторов развития вазоспастической стенокардии – холод, курение, выраженные нарушения электролитного обмена, гипервентиляция, употребление кокаина, алкалоидов спорыньи, аутоиммунные заболевания. Причины повышения чувствительности локальных участков коронарных артерий к вазоконстрикторным стимулам

неясны. Среди основных перспективных направлений исследований – дисфункция эндотелия, поражение сосудистой стенки в ходе раннего формирования атеромы, гиперинсулинемия. В связи с этим для подтверждения наличия вазоспазма часто используют провокационные пробы. Гипервентиляция и холодовая проба характеризуются низкой чувствительностью в диагностике коронарспазма. В настоящее время в большинстве клиник для провокации вазоспазма широко используется проба с интракоронарным введением ацетилхолина или эргоновина, имеющая большую диагностическую ценность [591]. Поскольку при внутривенном введении эргоновина возможны летальные осложнения (из-за пролонгированного спазма нескольких сосудов), предпочтительнее его внутрикоронарное введение. Последнее не рекомендуется пациентам с неизученной коронарной анатомией и значительными стенозами коронарных артерий [592–594].

Прогноз вазоспастической стенокардии зависит от распространенности атеросклероза КА. Смерть и ИМ реже развиваются у больных при отсутствии ангиографических признаков стенозирующего коронарного атеросклероза. Коронарная смертность у таких пациентов составляет около 0,5% в год, однако при сочетании спазма со стенозом прогноз хуже [595]

Микрососудистая (микроваскулярная) стенокардия («кардиальный синдром X»).

До 30% пациентов, направляемых на КАГ по поводу стенокардии и/или положительного нагрузочного теста, имеют малоизмененные КА. Микрососудистая стенокардия (МСС), или «кардиальный синдром X», представляет собой разновидность стенокардии, при которой сочетаются:

- типичная или атипичная стенокардия напряжения;
- выявление признаков ишемии миокарда по результатам инструментальных методов обследования, включая нагрузочные и стресс-визуализирующие методики;
- КАГ не выявляет наличия стойкой или динамической обструкции крупных и средних КА, т.е. отмечаются интактные или малоизмененные коронарные артерии [596, 597].

Микрососудистая стенокардия является первичной при отсутствии серьезных сопутствующих заболеваний как причин симптоматики, включая гипертрофическую кардиомиопатию, аортальный стеноз и пр. Также первичная МСС может быть стабильной и нестабильной.

В основе патогенеза МСС лежит дисфункция мелких коронарных артерий диаметром 100–200 мкм в преартериолярном сегменте коронарного русла. Метод КАГ не позволяет выявить поражение артерий, диаметр которых менее 400 мкм. Дисфункция этих артерий характеризуется чрезмерной вазоконстрикцией (микрососудистый спазм) и неадекватной реакцией вазодилатации (сниженный коронар-

ный резерв) в ответ на физическую нагрузку [566, 576, 598]. Патогенез подобной дисфункции вызывает дискуссии. Некоторые исследователи предполагают наличие функционального или анатомически обусловленного дефекта коронарной микроциркуляции. Анатомические изменения могут быть обусловлены гипертрофией гладкомышечных клеток (ГМК), в то время как функциональные отклонения могут быть связаны с первичным нарушением расслабления ГМК сосудов вследствие снижения эндотелийзависимых (высвобождение оксида азота) и эндотелий-независимых вазодилататоров (аденозин, дипиридамола, папаверина) [599–601]. Другим объяснением является патологическое восприятие боли [602].

Причины дисфункции эндотелия:

- общие факторы риска ССЗ – АГ, дислипидемия, сахарный диабет, курение;
- повышенная сердечная адренергическая активность;
- инсулинорезистентность;
- дефицит эстрогена у женщин;
- субклиническое воспаление [598].

Более ранние исследования не связывали болезнь микроциркуляторного русла с повышенным риском ССО или увеличением смертности [603, 604]. Однако недавно было показано, что у 30% женщин с диагностированной микрососудистой болезнью в течение ближайших 10 лет развивается клинически значимая ИБС [605]. В исследовании WISE (Women Ischemic Symptom Evaluation), было продемонстрировано более чем двукратное увеличение частоты сердечно-сосудистых событий у женщин со стенокардией без обструктивной ИБС [606].

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС

АНШЕЛЕС А. А., СЕРГИЕНКО И. В.

Диагностика хронической ИБС основана на комплексе клинико-инструментальных данных, включающем сбор анамнеза заболевания, физикальное обследование, проведение и оценку результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Именно квалифицированный опрос больного, изучение анамнеза, осмотр и оценка симптомов заболевания позволяют предположить диагноз «стенокардия». Все другие методы исследования используют для подтверждения или исключения диагноза, уточнения тяжести заболевания, прогноза, оценки эффективности лечения. Задача врача в ходе диагностического поиска – не только поставить адекватный диагноз и определить форму ИБС. На современном этапе важно определить прогноз заболевания с оценкой вероятности ССО, а также исходя

из степени риска определить тактику лечения (медикаментозное, хирургическое). Также важно установить определенную периодичность и объем дальнейшего амбулаторного наблюдения и обследования.

Степень риска осложнений при хронической ИБС определяют по следующим основным показателям:

- клиническая картина заболевания (выраженность ишемии миокарда)
- анатомическая распространенность и выраженность атеросклероза крупных и средних КА
- систолическая функция ЛЖ
- общее состояние здоровья, наличие сопутствующих заболеваний и дополнительных факторов риска.

ОБЩИЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

При обследовании всех больных с подозрением на ИБС, а также перед изменением лечения у пациентов с доказанной ИБС врач проводит общую оценку здоровья и ряд диагностических мероприятий [566]:

- сбор анамнеза, анализ документации, оценка качества жизни;
- физикальный осмотр;
- регистрация 12-канальной ЭКГ в покое;
- регистрация 12-канальной ЭКГ во время или сразу после приступа болей в грудной клетке;
- рентгенография грудной клетки при подозрении на недостаточность кровообращения;
- рентгенография грудной клетки при нетипичных симптомах и при подозрении на болезни легких;
- трансторакальная эхокардиография: для исключения некоронарных причин, оценки локальной сократимости миокарда, расчета ФВ ЛЖ с целью стратификации риска осложнений, оценки диастолической функции ЛЖ;
- суточное мониторирование ЭКГ при подозрении на сопутствующую пароксизмальную аритмию, вазоспастическую стенокардию;
- УЗИ сонных артерий для оценки выраженности атеросклероза;
- клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина и лейкоцитарной формулы;
- скрининг на СД 2: измерение уровня глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c). При неинформативности – тест толерантности к глюкозе;
- уровень креатинина плазмы для расчета клиренса креатинина, с целью оценки почечной функции;
- липидный спектр крови натощак (уровни ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ);

- при подозрении на заболевания щитовидной железы – лабораторное исследование функции щитовидной железы;
- у лиц, недавно начавших принимать статины, – исследование функции печени;
- у лиц, предъявляющих жалобы на симптомы миопатии на фоне приема статинов, – активность креатинфосфокиназы крови;
- при подозрении на сердечную недостаточность – уровни BNP/proBNP крови.

Физикальное исследование. В большинстве случаев физикальное исследование при хронической ИБС малоспецифично. В ходе обследования можно выявить наличие факторов риска и симптомы осложнений ИБС. Важное диагностическое и неблагоприятное прогностическое значение имеют симптомы сердечной недостаточности, атеросклероза периферических артерий, диагностирование артериальной гипертонии, аритмии, шума над сонными артериями. Кроме того, следует обращать внимание на избыточную массу тела и внешние симптомы анемии, сахарного диабета. У больных с семейными формами гиперхолестеринемии при внимательном осмотре можно выявить ксантомы на кистях, локтях, ягодицах, коленях и сухожилиях, а также ксантелазмы на веках.

ЭКГ в покое. Запись 12-канальной ЭКГ в покое показана всем больным. При неосложненной хронической ИБС вне нагрузки специфичные ЭКГ-признаки ишемии миокарда обычно отсутствуют, кроме крупноочаговых рубцовых изменений миокарда после перенесенного ИМ. Изолированные изменения зубца Т, как правило, малоспецифичны и требуют сопоставления с клиникой заболевания и данными других исследований. Регистрация ЭКГ во время болевого приступа в грудной клетке имеет гораздо большее значение. Появление любых изменений ЭКГ во время болевого приступа или сразу после него существенно повышает вероятность ИБС. Ишемические изменения ЭКГ сразу в нескольких отведениях являются неблагоприятным прогностическим признаком.

Суточное мониторирование ЭКГ показано всем больным с ИБС при подозрении на сопутствующие аритмии, а также при невозможности выполнения нагрузочной пробы из-за сопутствующих заболеваний (заболевания опорно-двигательного аппарата, перемежающаяся хромота, склонность к выраженному повышению АД при динамической физической нагрузке, детренированность, дыхательная недостаточность). Метод позволяет определить частоту возникновения болевой и безболевой ишемии миокарда, а также провести дифференциальный диагноз с вазоспастической стенокардией. Чувствительность мониторирования ЭКГ в диагностике ИБС составляет 44–81%, специфичность – 61–85% [566, 607]. Этот метод диагностики менее информативен для выявления преходящей ишемии миокарда, чем пробы с физической нагрузкой. Прогностически неблагоприятные находки при суточном мониторировании ЭКГ:

- большая суммарная продолжительность ишемии миокарда
- эпизоды желудочковых аритмий во время ишемии миокарда
- ишемия миокарда при невысокой ЧСС (< 70 уд/мин) [608].

Ультразвуковое исследование сонных артерий проводят пациентам с диагнозом ИБС и умеренным риском тяжелых осложнений для оценки выраженности и распространенности атеросклероза. Выявление множественных гемодинамически значимых стенозов в сонных артериях заставляет перекалифицировать риск осложнений на высокий даже при умеренной клинической симптоматике. Кроме того, УЗИ сонных артерий проводят всем пациентам с ИБС, которым планируется хирургическая реваскуляризация миокарда.

Рентгенологическое исследование грудной клетки проводят всем больным с ИБС. Однако наиболее ценно это исследование у лиц с постинфарктным кардиосклерозом, сердечными пороками, перикардитом и другими причинами сопутствующей сердечной недостаточности, а также при подозрении на аневризму восходящей части дуги аорты.

Эхокардиографическое исследование проводят всем больным с подозреваемым и доказанным диагнозом ИБС. Трансторакальная ЭхоКГ в состоянии покоя рекомендована всем пациентам для исключения других причин стенокардии, выявления нарушений регионарной сократимости стенок сердца, сопутствующих ИБС, измерения фракции выброса ЛЖ для стратификации риска, оценки диастолической функции [573, 609].

Лабораторные исследования. Лишь немногие лабораторные параметры обладают самостоятельной прогностической ценностью при хронической ИБС. Наиболее важным является липидный спектр. Другие лабораторные исследования крови и мочи позволяют выявить ранее скрытые сопутствующие заболевания и синдромы (СД, сердечная недостаточность, анемия, эритремия и другие заболевания крови), которые ухудшают прогноз ИБС и требуют учета при возможном направлении больного на оперативное лечение. Дислиппротеидемия, нарушение соотношения основных классов липидов в плазме – ведущий фактор риска атеросклероза. При очень высоком содержании холестерина ИБС развивается даже у молодых людей. Гипертриглицеридемия – также значимый предиктор осложненных атеросклероза.

Оценка результатов первичного обследования. Претестовая вероятность диагноза ИБС. После получения результатов первичного обследования задачей врача является построение плана дальнейшего обследования и последующего лечения, а также оценка претестовой вероятности (ПТВ) диагноза хронической ИБС [610]. Согласно рекомендациям ESC от 2013 года при уровне претестовой вероятности хронической ИБС $> 85\%$ дальнейшие исследования для уточнения диагноза можно не проводить, а приступать к стратификации риска осложнений и назначению лечения. Если же ПТВ $< 15\%$, наиболее вероятно, что имеет место функциональное

заболевание сердца или некардиальный характер симптоматики. Вместе с тем всегда необходимо помнить, что решение о тактике ведения пациента носит конкретный характер и окончательный план обследования и лечения должен составляться индивидуально [573]. Однако в новых рекомендациях ESC от 2019 года отношение к претестовой оценке и неинвазивным визуализирующим методам было в значительной мере пересмотрено [565].

УТОЧНЯЮЩИЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Пациентов с промежуточной претестовой вероятностью хронической ИБС (15–85%) направляют на дополнительные неинвазивные визуализирующие исследования. В целом их диагностическая значимость считается сопоставимой, точность диагностики ИБС составляет около 85% [20].

Нагрузочные ЭКГ-пробы. Всем пациентам с предварительным диагнозом ИБС и претестовой вероятностью заболевания 15–85% показано выполнение нагрузочных проб, к которым относятся различные методы, включая велоэргометрическую (ВЭМ) пробу, тредмил-тест, чреспищеводную стимуляцию (ЧПЭС) предсердий [611, 612]. Роль стресс-ЭКГ без визуализации в настоящее время значительно уменьшена. Пациентам с ранее установленным диагнозом ИБС нагрузочные пробы проводят для первоначальной и повторной стратификации риска осложнений, оценки эффективности медикаментозного и хирургического лечения.

Обычно проводят велоэргометрическую пробу (ВЭМ-проба) или тредмил-тест. Тредмил-тест является более физиологичным методом и чаще используется для верификации функционального класса пациентов с ИБС. ВЭМ-проба считается информативнее при выявлении ИБС в неясных случаях, но при этом требует от пациента как минимум начальных навыков езды на велосипеде, труднее выполняется пожилыми пациентами и при сопутствующем ожирении. Распространенность чреспищеводной стимуляции (ЧПЭС) предсердий в повседневной диагностике ИБС ниже, хотя этот метод сравним по информативности с ВЭМ-пробой и тредмил-тестом. Метод ЧПЭС является средством выбора при невозможности выполнения пациентом других нагрузочных проб из-за некардиальных факторов (заболевания опорно-двигательного аппарата, перемежающаяся хромота, склонность к выраженному повышению АД при динамической физической нагрузке, детренированность, дыхательная недостаточность). Результаты тредмил-теста выражаются в метаболических единицах (МЕ), отражающих оксигенацию тканей в единицу времени, а велоэргометрии – в ваттах или двойном произведении (характеристики мышечной работы). Способы пересчета этих единиц измерения и стандартизации результатов нагрузочных проб приведены в таблице 14 [570].

В конце 1980-х гг. D. Mark для количественной оценки риска осложнений по результатам пробы на тредмиле предложил использовать тредмил-индекс

Университета Дюка (Duke Treadmill Score, DTS) [613–615]. При этом нагрузочное тестирование выполнялось по стандартному протоколу Bruce, а за отклонение сегмента ST принималось его максимальное снижение или подъем, измеряемые через 0,06 с после точки j. Депрессия сегмента ST < 1 мм принималась за 0 мм. Расчет индекса Дюка в баллах проводится по формуле: $DTS = A - 5B - 4C$, где А – продолжительность нагрузки в минутах, В – отклонение от изолинии сегмента ST в мм (в ходе нагрузки или после ее завершения), С – индекс стенокардии: 0 – стенокардии нет, 1 – стенокардия есть, 2 – стенокардия приводит к остановке исследования. Шкалы риска по индексу Дюка распределяются следующим образом: при $DTS \geq 5$ риск считается низким (ежегодная смертность 0,25%), DTS от 4 до –11 – умеренный риск (ежегодная смертность 1,25%), $DTS \leq -11$ – высокий риск (ежегодная смертность 5,25%).

Таблица 14. Характеристика функционального класса стенокардии по результатам проб с физической нагрузкой

Показатели	Функциональный класс стенокардии			
	I	II	III	IV
Число МЕ (тредмил-тест)	> 7,0	4,0–6,9	2,0–3,9	< 2,0
Двойное произведение (ВЭМ): (ЧСС * САД) / 100	> 278	218–277	151–217	< 150
Мощность последней ступени нагрузки, Вт (ВЭМ)	> 125	75–100	50	25

Тредмил-индекс достаточно информативен у стационарных и амбулаторных больных – как у мужчин, так и у женщин, однако у пожилых пациентов его прогностическая ценность изучена недостаточно, кроме того, у пациентов с установленным диагнозом ИБС данный индекс не применяется. В некоторых случаях проба может быть неинформативной, например, когда при достижении 85% расчетной частоты сердечных сокращений без стенокардии или ишемии продолжение выполнения теста невозможно из-за ортопедической или другой некардиальной причины. Таким пациентам рекомендуют выполнять фармакологические стресс-тесты. Чувствительность и специфичность пробы с дозированной физической нагрузкой у женщин ниже, чем у мужчин [616].

Стресс-эхокардиография – один из самых востребованных и информативных методов неинвазивной диагностики ИБС. В основе метода лежит визуальное выявление локальной дисфункции левого желудочка во время физической нагрузки или фармакологической пробы. Стресс-ЭхоКГ превосходит обычную нагрузочную ЭКГ по диагностической ценности в выявлении ИБС. Метод позволяет не только выявить

ишемию, но и предварительно определить симптом-связанную коронарную артерию по локализации преходящей дисфункции левого желудочка. При технической возможности метод показан всем больным с доказанной ИБС для верификации симптом-связанной коронарной артерии, а также при сомнительных результатах обычной нагрузочной пробы в ходе первоначальной диагностики. Стресс-ЭхоКГ проводят с физической нагрузкой или с фармакологическими препаратами. При этом физическая нагрузка, как более физиологичная, является методом выбора в отдельных случаях. Фармакологическая проба более предпочтительна при исходных нарушениях регионарной сократимости стенок сердца в состоянии покоя или при неспособности пациента выполнять физическую нагрузку [617, 618].

Фармакологические пробы. В основе метода – провокация приступа ишемии миокарда с помощью лекарственных средств с одновременной записью ЭКГ. В зависимости от вводимого препарата различают пробы с вазодилататором (дипиридамолом) или с инотропным средством (добутамином). При этом лекарственные препараты вводят внутривенно с контролем АД и ЧСС, под непрерывным мониторингом ЭКГ. Фармакологические пробы показаны для диагностики ИБС при невозможности выполнения или неинформативности проб с физической нагрузкой [612]. Сочетание нагрузочной пробы с визуализирующими методами (ЭхоКГ, томография, радиоизотопная сцинтиграфия) существенно повышает ценность полученных результатов [618].

МСКТ-ангиография в настоящее время является высокоточным методом визуализации стенозов КА. При этом известно, что наличие даже $\geq 50\%$ стеноза КА не всегда определяет наличие ишемии миокарда даже при нагрузочных пробах, поскольку остаточного коронарного кровотока и резерва может быть достаточно для обеспечения нормальной перфузии клеток сердца [619, 620]. Пороговое значение процента стеноза в каждом конкретном случае указать сложно, так как на параметры потока крови влияет также форма и протяженность стеноза [621]. В итоге положительная предсказательная ценность КТА в выявлении ишемии миокарда оказывается низкой (30–40%) [622, 623]. Это означает, что при выявлении значимого стеноза КА по данным КТ-ангиографии необходима оценка его перфузионной значимости, при этом пациент, вероятно, все же будет направлен на инвазивную коронароангиографию. Отрицательная предсказательная ценность КТА в диагностике ишемии миокарда коронарного генеза значительно выше [597, 624]. При выявлении интактных КА по данным КТА у асимптомного пациента, ИБС с большой вероятностью исключается [625–627].

Радионуклидные исследования. Перфузионная сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) миокарда – высокочувствительный метод исследования с высокой прогностической значимостью. Для оценки микроциркуляции и клеточной перфузии миокарда используется ряд перфузионных РФП. Для ОЭКТ это ^{99m}Tc -МИБИ и ^{201}Tl -хлорид, для ПЭТ – ^{13}N -аммоний, ^{82}Rb -хлорид

и ^{15}O -вода. В то время как при МСКТ и МРТ для улучшения визуализации миокарда используются контрастные или контрастирующие вещества, которые задерживаются на уровне микрососудистого русла и интерстиция, все приведенные выше РФП проникают через мембрану кардиомиоцита и накапливаются в неповрежденном миокарде пропорционально миокардиальному кровотоку. Эти свойства перфузионных РФП обуславливают их уникальные возможности в оценке преходящей ишемии миокарда на уровне кардиомиоцитов вследствие абсолютного или относительного снижения коронарного кровотока различного генеза. При этом учитываются собственные резервы кардиомиоцита, играющие основную роль в диагностике различных типов жизнеспособного, обратимо поврежденного миокарда [628, 629]. Фактически ОЭКТ и ПЭТ – единственные методы стресс-визуализации, способные выявить непосредственный субстрат ишемии кардиомиоцитов и оценить ее локализацию и распространенность (рис. 32) [612, 630, 631].

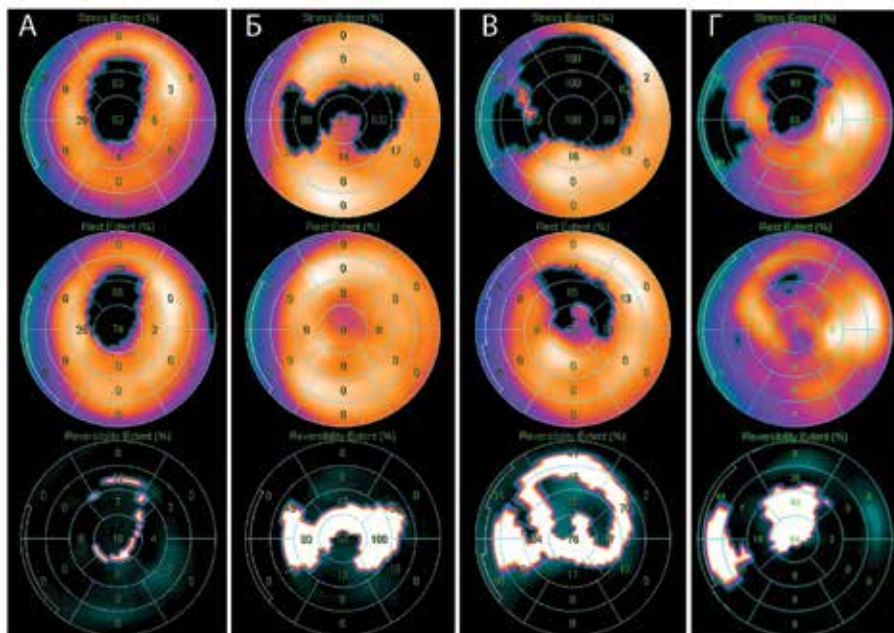


Рис. 32. ОЭКТ миокарда по протоколу покой + нагрузка. **А.** Стабильный дефект перфузии передне-верхушечной локализации (ПВКС) без преходящей ишемии. **Б.** Преходящий дефект перфузии на фоне его отсутствия в покое: распространенная преходящая ишемия миокарда в бассейне ПНА. **В.** Перифокальная преходящая ишемия миокарда ЛЖ вокруг уже сформированной интрамуральной рубцовой зоны. **Г.** Преходящая ишемия миокарда при двухсосудистом поражении коронарных артерий (ПНА и ПКА) на фоне мелкоочагового фиброза миокарда

В связи с относительно низкой чувствительностью КТ-ангиографии и низкой специфичностью ОЭКТ миокарда в последние годы в клиническую практику интенсивно внедряются методы гибридной визуализации. Так, современный ОЭКТ/КТ-томограф способен выполнить перфузионное исследование миокарда и сопоставить преходящие дефекты перфузии с коронарной анатомией по данным КТА за одну укладку пациента. Этот подход за рубежом признан оптимальным и экономически целесообразным, и таким образом ОЭКТ/КТ может стать так называемым one-stop-shop-исследованием в диагностике подозреваемой ИБС и оценке тяжести установленной ИБС (рис. 33) [632–635]. К сожалению, в России этот подход пока еще не нашел широкого распространения.

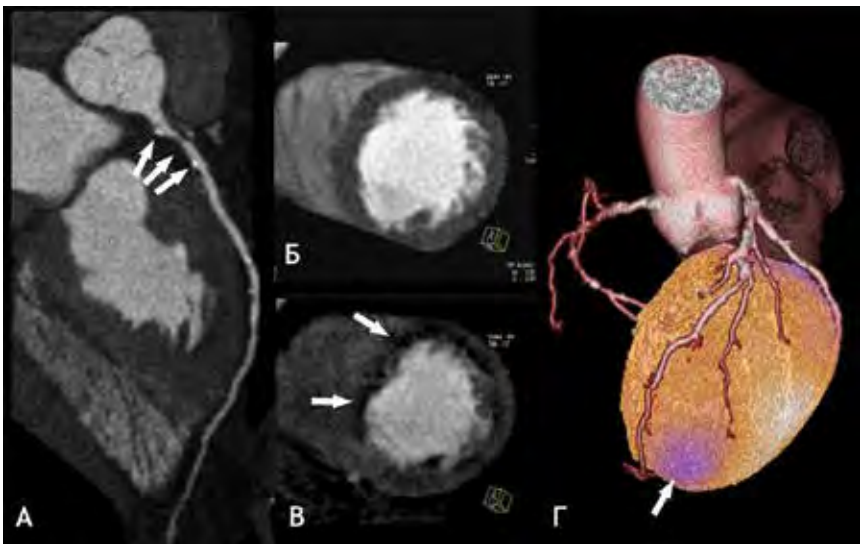


Рис. 33. Возможности МСКТ и ОЭКТ/КТ миокарда и коронарных артерий. А. Визуализация отложений кальция и бляшек различного состава в коронарных артериях. Б. МСКТ, исследование в покое. В. МСКТ, исследование при нагрузочной пробе с регаденозоном: замедленное поступление контраста при первом прохождении (стрелки) является косвенным признаком преходящей ишемии миокарда. Г. Режим совмещенной ОЭКТ/КТ позволяет сопоставить дефект перфузии миокарда (стрелка) по данным ОЭКТ и анатомию коронарного русла по данным КТ. Адаптировано по [636–638]

ИТОГОВАЯ СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ

Конечной целью неинвазивных диагностических исследований является распределение больных с доказанной ИБС в группы с высоким, умеренным или низким риском тяжелых осложнений и фатальных исходов (табл. 15) [570, 573]. Стратификация пациентов на группы риска имеет важное практическое значение, поскольку позволяет избежать нецелесообразных диагностических исследований и сократить медицинские расходы у одних пациентов, и активно направлять на КАГ и реваскуляризацию миокарда других больных.

Таблица 15. Распределение больных с ИБС по степени риска на основании неинвазивных диагностических исследований

	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
Ежегодная смертность	< 1%	1–3%	3%
Тредмил-индекс (DTS)	Высокий (>5)	Пограничный (-11–4)	Низкий (< -11)
Сократимость ЛЖ (по данным ЭхоКГ или С-ОЭКТ)	ФВ \geq 60% (ЭхоКГ), \geq 50% (С-ОЭКТ)	Незначительная/ умеренная дисфункция ЛЖ в покое (ФВ 35–49%)	Тяжелая дисфункция ЛЖ в покое и/или при нагрузке (ФВ < 35%)
Фармакологическая стресс-ЭхоКГ	Нормальная сократимость миокарда, или участки локального гипокинеза не увеличиваются при нагрузке*	Нарушение локальной сократимости вызывается только большими дозами препарата и распространяется не более чем на 2 сегмента	Нарушение локальной сократимости более чем в 2 сегментах на фоне введения низких доз препарата или при низкой ЧСС (< 120 уд/мин), или распространенный гипокинез при использовании других типов нагрузки
Нагрузочная перфузионная ОЭКТ миокарда	Незначительный дефект перфузии или его отсутствие в покое и при нагрузке*	При нагрузке индуцируется дефект перфузии миокарда умеренной величины без сопутствующей дилатации ЛЖ	Крупный дефект перфузии (особенно в передней стенке ЛЖ), или множественные умеренные дефекты перфузии, или крупный необратимый дефект перфузии в сочетании с транзиторной дилатацией ЛЖ

* Сочетание этого признака с низким тредмил-индексом и/или выраженной дисфункцией ЛЖ в покое (ФВ < 35%) переводит пациента из группы низкого риска в группу высокого риска.

- В группе с низким риском осложнений (предполагаемая ежегодная смертность < 1%) проведение дополнительных визуализирующих исследований с диагностической целью неоправданно. Также нет необходимости в рутинном направлении таких больных на КАГ.
- Больных с высоким риском осложнений (предполагаемая ежегодная смертность $\geq 3\%$) следует направлять на КАГ без дальнейших неинвазивных исследований.
- У больных, отнесенных к группе умеренного риска (предполагаемая ежегодная смертность 1–3%) показания к КАГ определяют по дополнительным исследованиям (визуализирующие стресс-тесты, наличие левожелудочковой дисфункции) [570, 573].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС

СЕРГИЕНКО И. В.

Лечение ХИБС должно осуществляться по следующим направлениям:

1. Облегчение симптомов заболевания (уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии и, таким образом, улучшить качество жизни пациента).
2. Улучшение прогноза (предупредить возникновение ИМ и ВС, и, соответственно, увеличить продолжительность жизни).

В любом случае это комплекс мероприятий, включающий обучение пациента и модификацию образа жизни, медикаментозную терапию различными антиангинальными препаратами, а также по показаниям хирургическую реваскуляризацию миокарда: коронарное шунтирование или баллонную ангиопластику со стентированием коронарных артерий. Решение о выборе хирургического лечения принимают лечащий врач, рентгеноэндоваскулярный хирург и сердечно-сосудистый хирург с учетом суммарного риска осложнений, состояния миокарда и коронарных артерий, желаний больного и возможностей лечебного учреждения.

Модификация устранимых ФР и обучение. Любые мероприятия начинаются с обучения пациента и разработки плана модификации ФР. Больному в доступной для него форме рассказывают о сути ИБС и особенностях выявленной у него клинической формы заболевания. Необходимо подчеркнуть, что при должном соблюдении рекомендаций симптомы болезни можно контролировать, улучшая, таким образом, качество и продолжительность жизни и сохраняя трудоспособ-

ность. Следует обсудить с пациентом перспективы медикаментозного и хирургического лечения выявленной у него формы ИБС, а также оговорить необходимость и периодичность дальнейших инструментальных и лабораторных исследований.

Основные принципы модификации образа жизни и коррекции ФР [67, 639]

1. Полностью прекратить курение.
2. Диета: отказ от насыщенных жиров, акцент на растительные продукты, фрукты, овощи, рыбу.
3. Физическая активность: 2,5–5 часов умеренной физической активности в неделю или 30–60 мин в день.
4. ИМТ – 20–25 кг/м², окружность талии < 94 см (мужчины), < 80 см (женщины).
5. АД < 140/90 мм рт. ст.
6. Основная цель – снижение ХС ЛНП (а также ХС не-ЛВП) исходя из целевых уровней для различных категорий риска (см. табл. 6 и 7).
7. Снижение HbA1c < 7%, в ряде случаев до 6,5–6,9%.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Диета. Здоровая диета снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Потребление калорий следует ограничить до количества, необходимого для поддержания (или достижения) нормальной массы тела (ИМТ < 25 кг/см²). Рекомендуется повысить потребление омега-3-ПНЖК (в основном за счет употребления жирной рыбы, а не пищевых добавок). Средиземноморская диета приводит к снижению риска значительных сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска без предшествующего ССЗ [640]. К дополнительным мерам, улучшающим прогноз больных ХИБС, относятся [573]:

1. Коррекция психосоциальных факторов – психотерапия, медикаментозная терапия или их сочетание для уменьшения симптомов и улучшения качества жизни [641].
2. Кардиологическая реабилитация с использованием физической нагрузки – после перенесенного ИМ или после инвазивных вмешательств (КШ, ТБКА), в специализированных медицинских учреждениях и домашних условиях для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций, а также для улучшения качества жизни [642].
3. Ежегодная сезонная вакцинация против гриппа рекомендуется всем больным ИБС, особенно пожилого возраста (в отсутствие абсолютных противопоказаний) [643, 644].
4. Гормональная заместительная терапия увеличивает риск ИБС у женщин старше 60 лет и не показана [645].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ИБС

СЕРГИЕНКО И. В., АЛЕКСЕЕВА И. А., КУХАРЧУК В. В.

Основные принципы медикаментозной терапии ИБС (антиангиальные препараты) приведены на рисунке 34. В соответствии с принципами лечения пациентов с ХИБС все антиангиальные препараты делят на 2 группы:

- улучшающие прогноз при хронической ИБС;
- облегчающие симптомы заболевания, т.е. улучшающие качество жизни пациента.

Цель терапии стабильной ИБС, в том числе и при сопутствующем СД – устранение симптомов и предотвращение сердечно-сосудистых событий. В этой связи для устранения стенокардии используют короткодействующие нитраты в сочетании с β -блокаторами или недигидропиридиновыми антагонистами кальция, в некоторых случаях – с пролонгированными нитратами, ивабрадином, никорандилом, ранолазином или триметазидином. Для улучшения прогноза важно изменение образа жизни и контроль факторов риска, назначение ацетилсалициловой кислоты (при ее непереносимости – клопидогрела), статина, в некоторых случаях – иАПФ и БРА.



Рис. 34. Лечение стабильной ишемической болезни сердца [570, 573]

ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ ПРОГНОЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС

К таковым относятся:

- антитромбоцитарные (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел)
- статины
- блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (у пациентов с АГ, ХСН, сахарным диабетом).

Поскольку главной целью лечения хронической ИБС является снижение заболеваемости и смертности, то в любой схеме медикаментозной терапии у больных с органическим поражением коронарных артерий и миокарда обязательно должны присутствовать препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз при этом заболевании – если только у конкретного больного нет прямых противопоказаний к их приему.

Антитромбоцитарные средства подавляют агрегацию тромбоцитов и препятствуют формированию тромбов в КА, вместе с тем антитромбоцитарная терапия ассоциируется с увеличением риска геморрагических осложнений. Антитромбоцитарная терапия пациентам с СД 2 назначается по тем же показаниям, что и больным без нарушений углеводного обмена. Пациентам с СД и ИБС после чрескожных эндоваскулярных вмешательств для снижения риска сердечно-сосудистых событий показан аспирин, а в течение первых 12 месяцев после ОКС дополнительно назначается один из антиагрегантов – клопидогрел, тикагрелор или прасугрел [570, 646].

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) является основным антитромбоцитарным препаратом. У большинства больных хронической ИБС предпочтительнее назначение аспирина в низких дозах за счет благоприятного соотношения пользы и риска, а также низкой стоимости лечения. Аспирин остается основой медикаментозной профилактики артериального тромбоза. Механизм действия аспирина заключается в необратимом ингибировании циклооксигеназы-1 тромбоцитов и нарушении синтеза тромбоксана. Полное подавление продукции тромбоксана достигается при постоянном длительном приеме аспирина в дозах ≥ 75 мг/сут. Повреждающее действие аспирина на желудочно-кишечный тракт возрастает по мере увеличения дозы. Оптимальное соотношение пользы и риска достигается при применении аспирина в диапазоне доз от 75 до 150 мг/сут [647–649].

Блокаторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов – тиенопиридины и тикагрелор. Тиенопиридины необратимо ингибируют АДФ-вызванную агрегацию тромбоцитов. Ингибитор P2Y₁₂ клопидогрел показал преимущество перед ацетилсалициловой кислотой в профилактике сердечно-сосудистых событий у трех категорий

пациентов: с перенесенным ИМ, инсультом и поражением периферических артерий. В исследовании CAPRIE, включавшем больных высокого риска (недавно перенесших инфаркт миокарда, инсульт и страдающих перемежающейся хромотой), клопидогрел оказался эффективнее и имел лучший профиль безопасности, чем аспирин в дозе 325 мг/сут в отношении профилактики сосудистых осложнений. Анализ подгрупп показал преимущества клопидогрела только у больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий. Поэтому клопидогрел следует считать препаратом второй линии, назначаемым при непереносимости аспирина или в качестве альтернативы аспирина у больных с распространенным атеросклеротическим поражением [650].

Прасугрел и тикагрелор – новые антагонисты P2Y₁₂ с более сильным антитромбоцитарным действием, чем клопидогрел. Они показали большую эффективность по сравнению с клопидогрелом в лечении пациентов с острыми коронарными синдромами, но данные относительно целесообразности их применения у пациентов со стабильной ИБС пока отсутствуют [651, 652].

Комбинированная (двойная) антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая аспирин и какой-либо блокатор P2Y₁₂, является стандартом лечения для больных, перенесших ОКС, а также для пациентов со стабильной ИБС в случае планового ЧКВ (рис. 35) [571, 653, 654].

В крупном исследовании CHARISMA, включавшем стабильных пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов или множественными сердечно-сосудистыми факторами риска, добавление клопидогрела к аспирина дополнительной пользы не принесло [656]. Анализ подгрупп этого исследования обнаружил положительный эффект комбинации аспирина и клопидогрела лишь у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда [657]. Таким образом, ДАТТ имеет преимущества лишь у отдельных категорий пациентов с высоким риском развития ишемических событий. Рутинное назначение этой терапии больным стабильной ИБС не рекомендовано.

Статины и другие гиполипидемические средства. Снижение уровня ОХС в крови сопровождается значительным популяционным снижением общей смертности и риска всех сердечно-сосудистых осложнений [211]. Все пациенты с доказанной ИБС относятся к группе очень высокого риска, поэтому им показана терапия статинами в соответствии с современными рекомендациями по лечению дислипидемий. Целевой уровень ХС ЛНП составляет < 1,4 ммоль/л. Для этих целей часто используются высокие дозы статинов – аторвастатин в дозе 80 мг/сут или розувастатин 40 мг/сут. Другие липидснижающие препараты (фибраты, никотиновая кислота, зетимиб) могут снижать ХС ЛНП, однако в настоящее время нет клинических данных, что это сопровождается улучшением прогноза.

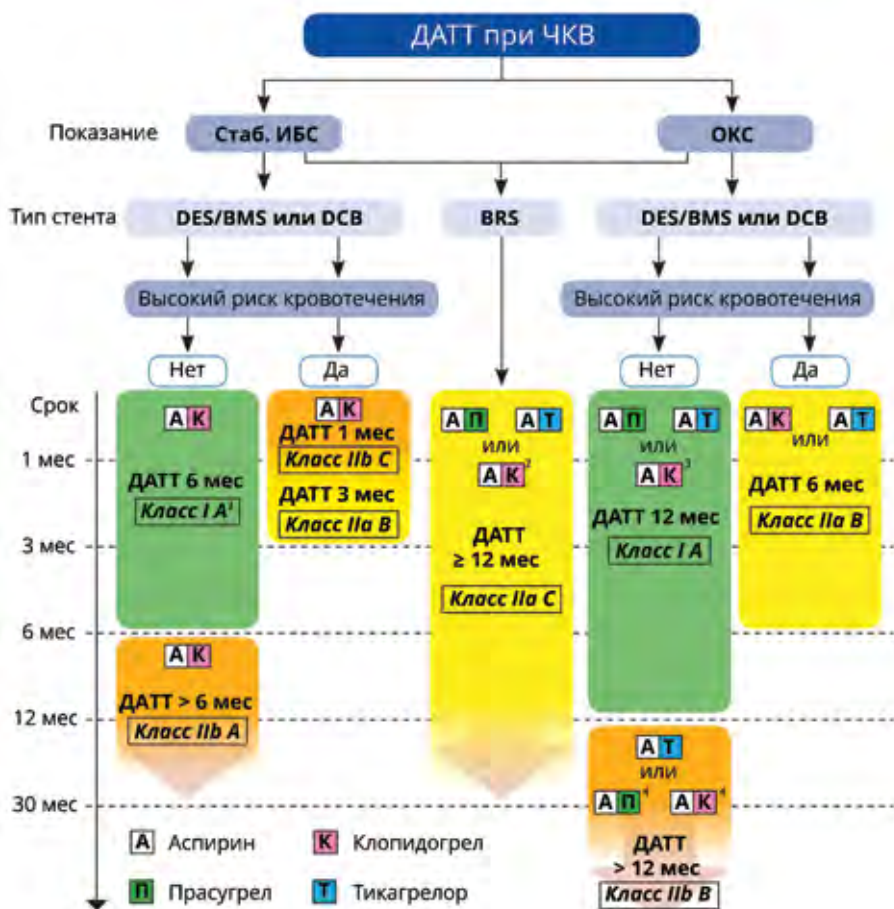


Рис. 35. Продолжительность ДАТТ при ЧКВ [655]. DES – стент с лекарственным покрытием (СЛП), BMS – непокрытый металлический стент (НМС), DCB – баллон с лекарственным покрытием (БЛП), BRS – биоразтворимый сосудистый каркас (БСК). Риск кровотечения при ДАТТ считается высоким при индексе по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25 . ¹ Через 6 мес после ЧКВ с БЛП следует рассмотреть вопрос о продолжении ДАТТ (класс IIa B). ² А-К – при стабильной ИБС или если невозможна терапия прасургелом или тикагрелором при ОКС. ³ Если невозможна терапия прасургелом или тикагрелором ⁴ Если невозможна терапия тикагрелором

При сравнении современных международных рекомендаций по лечению ДЛП и снижению риска ССО необходимо отметить общую тенденцию к более агрессивному снижению ХС ЛНП у пациентов высокого риска. Именно терапия статинами рассматривается в качестве терапии первой линии у этих больных, которую необходимо начинать до коррекции модифицируемых факторов риска. В решение о необходимости начала терапии статинами в адекватной дозе необходимо вовлекать самого пациента с целью сохранения приверженности лечению. Более того, согласно обновленным рекомендациям NICE (National Institute for Health and Care Excellence) от 2014 г., в отличие от версии 2008 г., для осуществления высокоинтенсивной терапии статинами с целью вторичной профилактики ССЗ впервые рекомендуется назначение конкретного статина, а именно аторвастатина в дозе 80 мг/сут с возможной коррекцией схемы лечения в зависимости от индивидуальной переносимости, а также предпочтений пациента [168, 658].

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ингибиторы АПФ снижают общую смертность, риск развития ИМ, инсульта и ХСН у пациентов с сердечной недостаточностью и осложненным СД [659–661]. Назначение ингибиторов АПФ следует рассматривать у больных хронической ИБС, особенно при сопутствующей АГ, обширным некрозом миокарда, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, СД или хроническими заболеваниями почек, если они не противопоказаны [662]. Следует отметить, что не во всех исследованиях были продемонстрированы эффекты ингибиторов АПФ в снижении риска развития смерти и других осложнений у больных хронической ИБС с сохранной функцией ЛЖ [663]. У больных хронической ИБС с АГ предпочтительнее назначение комбинированной терапии ингибитором АПФ и дигидропиридиновым антагонистом кальция, таких как периндоприл/амлодипин или беназеприл/амлодипин, доказавших эффективность в длительных клинических исследованиях [664, 665]. Показана способность ингибиторов АПФ оказывать антиишемическое действие не только при болевой ишемии миокарда, но и при ББИМ. Лечение ИБС ингибиторами АПФ у больных СД 2 следует продолжать как можно дольше, т.к. это обеспечивает улучшение прогноза не только за счет профилактики прогрессирования ХСН, но и вследствие уменьшения вероятности развития повторного ИМ. Комбинация ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов не рекомендуется, так как ассоциируется с увеличением нежелательных явлений без клинических преимуществ [666]. При непереносимости ингибиторов АПФ назначают блокаторы ангиотензиновых рецепторов, однако нет клинических доказательств их эффективности у больных хронической ИБС.

ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ СИМПТОМЫ ИБС

К таковым относятся:

- бета-адреноблокаторы
- антагонисты кальция
- нитраты и нитратоподобные средства (молсидомин)
- ивабрадин
- никорандил
- ранолазин
- триметазидин.

Бета-адреноблокаторы (БАБ). Препараты этого класса оказывают прямое действие на сердце через снижение ЧСС, сократимости миокарда, атриовентрикулярного проведения и эктопической активности. Бета-блокаторы – основное средство в схеме лечения больных ИБС. Это связано с тем, что препараты этого класса не только устраняют симптомы заболевания (стенокардию), но и оказывают антиишемическое действие и улучшают качество жизни больного, в связи с чем могут использоваться в качестве антиангинальной терапии первой линии. Эффективность влияния бета-адреноблокаторов на факторы ССР остается под вопросом. Есть данные об их положительном влиянии у пациентов с перенесенным ИМ или сердечной недостаточностью [667]. Их можно комбинировать с БКК дигидропиридинового ряда, но следует избегать комбинации с верапамилом и дилтиаземом (из-за риска развития брадикардии или атриовентрикулярной блокады). Среди селективных бета-адреноблокаторов в Европе чаще всего используют метопролол, атенолол (не рекомендованы при ХСН), бисопролол, небиволол, из неселективных – карведилол.

Бета-адреноблокаторы эффективны в улучшении прогноза после ИМ у пациентов с СД, в том числе у пациентов с СН, благодаря снижению вероятности реинфаркта, желудочковых аритмий и внезапной смерти [668]. Индивидуально подобранное лечение антиангинальными препаратами в случаях полного предупреждения ББИМ может в 5 раз и более снизить риск развития осложнений ИБС. Лечение β -адреноблокаторами пациентов с ИБС сопровождается в 59% случаев снижением частоты и в 69% случаев – уменьшением продолжительности эпизодов безболевого ишемии миокарда. Оптимальный глюкометаболический профиль имеют β -блокаторы с вазодилатирующими свойствами (например, карведилол, лабеталол, небиволол) [668]. Селективные β -блокаторы особенно показаны пациентам с кардиальной формой автономной диабетической нейропатии, кроме того, их применение связано с меньшим риском развития тяжелой гипогликемии [669].

Антагонисты кальция (АК, блокаторы кальциевых каналов – БКК). Действие препаратов этой группы заключается преимущественно в вазодилатации

и снижении общего периферического сопротивления сосудов, их применяют для профилактики приступов стенокардии. Антиангинальная эффективность БКК сопоставима с БАБ. БКК включают **препараты недигидропиридинового ряда**, снижающие ЧСС, угнетающие сократимость миокарда и АВ-проводимость, оказывающие антиаритмическое действие):

- верапамил рекомендован при стенокардии, в том числе напряжения, вазоспастической и НС, а также при суправентрикулярной тахикардии и АГ
- дилтиазем по сравнению с верапамилом имеет меньше побочных эффектов и предпочтителен для лечения стенокардии напряжения [670].

Препараты дигидропиридинового ряда:

- нифедипин имеет длительное действие, вазодилатирующий эффект, его использование ассоциируется со снижением необходимости в сердечно-сосудистых вмешательствах, хорошо комбинируется с бета-адреноблокаторами [671]
- амлодипин эффективный антиангинальный и антигипертензивный препарат, требующий приема 1 раз в день [672].

Наилучшие результаты по профилактике ишемии антагонисты кальция показывают у больных с вазоспастической стенокардией. Антагонисты кальция также назначают в случаях, когда БАБ противопоказаны или не переносятся. Препараты этого класса показаны при сочетании стабильной стенокардии с АГ. Основные противопоказания:

- выраженная артериальная гипотония
- выраженная брадикардия
- слабость синусового узла
- нарушенная АВ-проводимость (для верапамила, дилтиазема)
- сердечная недостаточность (кроме амлодипина и фелодипина).

При ИБС рекомендуется применять недигидропиридиновые АК (верапамил, дилтиазем) и дигидропиридины II (исрадипин, фелодипин и др.) и III (амлодипин, лацидипин и лерканидипин) поколений. Верапамил и дилтиазем более эффективны в предотвращении повторного инфаркта и смерти, они также могут применяться у пациентов без СН как альтернатива β -блокаторам в случае ограничения применения последних [668]. Верапамил повышает вариабельность ЧСС, что может быть полезно пациентам с кардиальной формой автономной диабетической нейропатии [669]. При этом дигидропиридиновые АК по способности расширять коронарные сосуды превосходят верапамил и дилтиазем. Кроме того, они практически не оказывают никакого влияния на вегетативный статус, метаболически нейтральны, что проявляется отсутствием влияния на пуриновый, углеводный, липидный и электролитный обмены, давая им преимущества при выборе

лекарственного средства для больных СД. В целом АК улучшают реологические свойства крови, снижают агрегацию тромбоцитов, тормозят прогрессирование атеросклероза благодаря улучшению эндотелиальной дисфункции (уменьшение влияния эндотелина-1 и улучшение эндотелийзависимого расслабления).

Нитраты и нитратоподобные средства. Для лечения ИБС традиционно широко применяют нитраты, дающие несомненный клинический эффект, способные улучшить качество жизни и предотвратить осложнения острой ишемии миокарда. К достоинствам нитратов относится разнообразие лекарственных форм. Это позволяет пациентам с разной тяжестью заболевания использовать нитраты как для купирования, так и для профилактики приступов стенокардии [673].

Нитраты короткого действия относятся к стандартной первичной терапии для купирования приступа стенокардии напряжения. При приступе стенокардии пациенту следует присесть (не стоять и не ложиться) и принимать 0,3–0,6 мг нитроглицерина (изосорбида тринитрат, НТГ) сублингвально каждые 5 мин до тех пор, пока боль не уйдет или не будет принято максимально 1,2 мг в течение 15 мин. Нитроглицерин также можно принимать с целью профилактики перед ситуациями, провоцирующими стенокардию (еда, эмоциональный стресс, сексуальная активность, холодная погода). НТГ и некоторые формы изосорбида динитрата (ИСДН) показаны для купирования приступа стенокардии. ИСДН (в дозе 5 мг сублингвально) начинает действовать позже, чем нитроглицерин, но его действие длится дольше [673]. Эти препараты короткого действия применяются в сублингвальных и аэрозольных лекарственных формах. Эффект развивается медленнее (начинается через 2–3 мин, достигает максимума через 10 мин), но он не вызывает феномена обкрадывания, меньше влияет на ЧСС, реже вызывает головную боль, головокружение, тошноту и в меньшей степени влияет на уровень АД. При сублингвальном приеме ИСДН эффект может сохраняться в течение 1 ч.

Каждый больной ИБС должен постоянно иметь при себе НТГ быстрого действия. Рекомендуется принять его немедленно, если приступ стенокардии не купируется при исключении провоцирующих факторов (физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение, холод). Ни в коем случае нельзя ожидать самостоятельного прекращения приступа стенокардии. В отсутствие эффекта прием НТГ можно повторить через 5 мин, но не более 3 раз подряд. При сохранении боли необходимо срочно вызвать скорую помощь или обратиться к врачу.

Для длительного поддержания в крови достаточной концентрации нитратов применяют изосорбида динитрат или изосорбида моонитрат. При назначении нитратов необходимо учитывать время начала и продолжительность их антиангинального действия, для того чтобы обеспечить защиту больного в периоды наибольшей физической и психоэмоциональной нагрузки. Дозу нитратов подбирают индивидуально. Нитраты можно применять в виде трансдермальных форм – мази,

пластыри и диски. Начало лечебного эффекта мази с НТГ наступает в среднем через 30–40 мин и продолжается 3–6 ч. Следует учитывать значительные индивидуальные различия в эффективности и переносимости препарата, зависящие от особенностей и состояния кожного покрова, кровообращения в нем и подкожном слое, а также от температуры окружающей среды. Антиангинальный эффект нитратов в форме дисков и пластырей наступает в среднем через 30 мин после аппликации и продолжается в течение 18, 24 и 32 ч (в двух последних случаях может достаточно быстро возникнуть толерантность). Нитроглицерин применяется и в буккальных лекарственных формах. При наклеивании пленки с НТГ на слизистую оболочку рта эффект наступает через 2 мин и продолжается 3–4 ч.

Ослабление чувствительности к нитратам нередко развивается при длительном применении препаратов пролонгированного действия или трансдермальных лекарственных форм. Толерантность носит индивидуальный характер и развивается не у всех больных. Она может проявляться либо в уменьшении антиишемического эффекта, либо в его полном исчезновении. Для профилактики толерантности к нитратам и ее устранения рекомендуется прерывистый прием нитратов в течение суток: прием нитратов средней продолжительности действия 2 р/сут, пролонгированного действия – 1 р/сут; альтернативная терапия молсидомином.

Молсидомин близок к нитратам по механизму антиангинального действия, но не превосходит их по эффективности. Его назначают при непереносимости (сильная головная боль) нитратов, толерантности к ним, при противопоказаниях к применению нитратов (глаукома). Молсидомин хорошо сочетается с другими антиангинальными препаратами, в первую очередь с БАБ.

Ивабрадин – ингибитор синусового узла. В основе его антиангинального действия – снижение ЧСС посредством селективного ингибирования трансмембранного ионного тока I_f в клетках синусового узла. В отличие от БАБ ивабрадин снижает только ЧСС, не влияет на сократимость, проводимость и автоматизм миокарда, а также на АД. Препарат рекомендуется у больных стабильной стенокардией с синусовым ритмом и противопоказаниями или непереносимостью к приему БАБ, или вместе с БАБ при недостаточном антиангинальном эффекте. Было показано, что присоединение препарата к БАБ у больных ИБС со сниженной ФВ ЛЖ и ЧСС > 70 уд/мин улучшает прогноз заболевания. Ивабрадин назначается внутрь в дозе 5 мг 2 р/сут, при необходимости через 3–4 недели дозу повышают до 7,5 мг 2 р/сут. Высокая ЧСС связана с ухудшением прогноза при СД, в связи с чем ивабрадин эффективен в предотвращении приступов стенокардии у этой категории пациентов.

Никорандил – активатор калиевых каналов, антиангинальный и антиишемический препарат. Обладает одновременно свойствами органических нитратов и активирован АТФ-зависимые калиевые каналы. Расширяет коронарные артериолы

и вены, воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования, а также уменьшает агрегацию тромбоцитов. Препарат при длительном применении может способствовать стабилизации атеросклеротической бляшки. По результатам исследования JCAD, никорандил снизил риск сердечно-сосудистых осложнений [674]. Никорандил не вызывает развития толерантности, не влияет на АД, ЧСС, на проводимость и сократимость миокарда. Рекомендуется для лечения больных с микроваскулярной стенокардией (при неэффективности БАБ и антагонистов кальция). Препарат используют как для купирования, так и для предотвращения приступов стенокардии.

Ранолазин селективно ингибирует поздние натриевые каналы, которые предотвращают перегрузку внутриклеточным кальцием – негативным фактором при ишемии миокарда. Ранолазин снижает сократимость и жесткость миокарда, оказывает антиишемический эффект, улучшает перфузию миокарда, снижает потребность миокарда в кислороде, увеличивает продолжительность физической нагрузки до появления симптомов ишемии миокарда [570]. По результатам исследования TERISA, у пациентов с СД 2 ранолазин уменьшает частоту приступов стенокардии на фоне одного или двух антиангинальных препаратов, уменьшает частоту использования сублингвального нитроглицерина (эффекты наиболее выражены у пациентов с более высоким уровнем HbA1c) [570]. Не влияет на сердечный ритм и АД. Ранолазин показан при недостаточной антиангинальной эффективности всех основных лекарственных средств.

Триметазидин – антиишемический препарат, миокардиальный цитопротектор, модулирующий метаболизм клеток, подвергшихся ишемии. Таким образом, он способствует сохранению жизнеспособности и функциональной активности хронически ишемизированного миокарда. Триметазидин в стандартной дозе обладает такой же антиангинальной эффективностью, как и пропранолол в дозе 60 мг/сут [570]. Способность триметазидина усиливать антиангинальную эффективность бета-адреноблокаторов, АК и нитратов, обеспечивая дополнительный клинический эффект и повышение толерантности к физической нагрузке у больных стабильной стенокардией и при сочетании ее с СД через 4 недели лечения, продемонстрирована в исследованиях TRIMPOL и TRIMPOL-1 [675]. У пациентов с СД 2 триметазидин уменьшает потребность в нитратах, улучшает показатели теста с физической нагрузкой и качества жизни [676]. В некоторых исследованиях показана способность триметазидина у пациентов с СД дополнительно улучшать показатели HbA1c и гликемии [570]. Применение триметазидина у пациентов с СД 2, получающих тромболитическую терапию по поводу ОКС с подъемом сегмента ST, было связано с меньшей выраженностью повреждения миокарда, более ранней успешной реперфузией, улучшением фракции выброса и меньшим количеством

кардиальных побочных эффектов [677]. В небольшом клиническом исследовании пациентов с ИБС и СД 2 применение триметазида позволило улучшить микровольтажную альтернацию зубца Т (маркер электрической нестабильности миокарда) [678]. В группе пациентов пожилого возраста с СД и многососудистым поражением коронарного русла, перенесших имплантацию стента с лекарственным покрытием, применение триметазида в комплексной терапии в течение двухлетнего периода наблюдения позволило значительно снизить частоту и степень тяжести стенокардии, в том числе безболевого формы, улучшить выживаемость пациентов с сохранением относительной стабильности структуры и функции левого желудочка в сравнении с группой контроля [676].

Особенности медикаментозного лечения вазоспастической стенокардии. Бета-адреноблокаторы при вазоспастической стенокардии на фоне ангиографически интактных коронарных артерий не рекомендуются. Для профилактики ангинозных приступов таким больным назначают антагонисты кальция, для купирования приступов рекомендуют прием НТГ или ИСДН по общим правилам. В тех случаях, когда спазм коронарных артерий имеет место на фоне стенозирующего атеросклероза, желательнее назначить малые дозы БАБ в комбинации с БКК. Прогностическое действие аспирина, статинов, ингибиторов АПФ при вазоспастической стенокардии на фоне ангиографически интактных коронарных артерий не изучено.

Особенности медикаментозного лечения микрососудистой стенокардии. При этой форме стенокардии также рекомендуется назначение статинов и антиагрегантов. Для предупреждения болевых синдромов в первую очередь назначаются БАБ, а при недостаточной эффективности используют антагонисты кальция и нитраты длительного действия. В случаях сохраняющейся стенокардии назначают ингибиторы АПФ и никорандил. Есть данные об эффективности ивабрадина и ранолазина.

ТЕРАПИЯ ПРИ СОЧЕТАНИИ СД 2 И ИБС В КОНТЕКСТЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

АНЦИФЕРОВ М. Б., ХАЛИМОВ Ю. Ш., АНШЕЛЕС А. А., ГАЛСТЯН Г. Р.

Помимо инсулина на сегодняшний день в РФ зарегистрировано 8 классов неинсулиновых противодиабетических препаратов. Это средства не только с разным

механизмом действия, но и с разным профилем сердечно-сосудистых эффектов (нейтральным, позитивным или негативным):

1. Бигуаниды: метформин.
2. Тиазолидиндионы/глитазоны: пиоглитазон, росиглитазон.
3. Ингибиторы α -глюкозидаз: акарбоза.
4. Препараты сульфонилмочевины (ПСМ): гликлазид МВ, глибенкламид, глимепирид, гликвидон, глипизид.
5. Глиниды (меглитиниды): репаглинид, натеглинид.
6. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ИДПП-4) (глиптины): ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин.
7. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1): эксенатид, лираглутид, дулаглутид, ликсисенатид, семаглутид.
8. Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) (глифлозины): эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин.

Сердечно-сосудистые эффекты в настоящее время являются важным фактором, определяющим возможности и позиции препарата в индивидуальной терапии СД 2. Оценке сердечно-сосудистой безопасности гипогликемических средств посвящено большое число исследований. Для персонализированного выбора целей терапии в настоящее время используют алгоритм, в котором уровень целевого HbA_{1c} устанавливается в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии [188]. Например, назначение препаратов инсулина, сульфонилмочевины (стимуляторов секреции инсулина), увеличивает риск возникновения гипогликемии, особенно у пожилых пациентов, у которых они возникают тем чаще, чем ближе уровень гликемии к целевым цифрам.

Метформин ранее был рекомендован в качестве стартовой терапии СД 2 при отсутствии специфических противопоказаний. С 2019 года его роль в качестве препарата первой линии ограничена ситуацией, когда у пациента имеется СД 2 без сопутствующего АССЗ. При наличии СД 2 и АССЗ метформин является препаратом второй линии. Его антигипергликемический эффект достигается за счет специфического ингибирования комплекса-1 дыхательной цепи митохондрий, основной плейотропный эффект – активация АМФ-активируемой протеинкиназы [679]. Препарат можно комбинировать с любыми другими гипогликемическими средствами [680]. Метформин снижает уровень HbA_{1c} так же эффективно, как ПСМ, но без риска гипогликемии [681]. Препарат оказывает антигипергликемическое действие у пациентов как с нормальной, так и с избыточной массой тела или ожирением [680]. Метформин положительно влияет на целый ряд факторов риска ССЗ, включая липидный спектр,

массу тела, АД, обладает кардио-, нефро-, гепатопротективными, противоопухолевыми свойствами, механизмы которых не до конца изучены [682].

В исследовании UKPDS, включавшем 5102 пациента с СД 2, наблюдавшихся в течение 10 лет, были впервые показаны плейотропные сердечно-сосудистые эффекты метформина, применение которого позволило существенно снизить частоту ССО (в том числе ИМ – на 39%, инсульта – на 41%, всех осложнений, связанных с СД – на 32%) и смертности у пациентов с СД 2 (смертности, сопряженной с СД – на 42%, от всех причин – на 36%) [683]. По результатам 10-летнего наблюдения после завершения исследования UKPDS в группе больных, получавших метформин, было продемонстрировано его благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы: отмечено снижение риска ИМ на 33%, общей смертности от всех причин – на 27% [684].

Результаты исследования PRESTO указывают на снижение у больных СД 2 на фоне терапии метформином относительного риска общего числа ССО на 20%, общей смертности – на 60%, ИМ – на 70%, реваскуляризации – на 20% [685]. Метформин также продемонстрировал протективные возможности в плане предотвращения инсульта (ОШ 0,54; ДИ 0,31–0,95) и в меньшей мере – инфаркта (ОШ 0,77; ДИ 0,44–1,33) у пациентов с СД 2, находящихся на инсулинотерапии [686]. Кроме того, препарат показал способность достоверно снижать риск развития фибрилляции предсердий у пациентов с СД 2 [687, 688]. Снижение риска СС-смерти при терапии метформином превышает аналогичные показатели любых других антидиабетических средств и плацебо [689]. Результаты наиболее крупного метаанализа клинических исследований (2016) подтвердили позицию метформина в качестве препарата первого выбора при СД 2 на основе сочетания таких критериев, как доступность, высокая безопасность, хорошая переносимость, эффективность, нейтральное влияние на массу тела, низкий риск гипогликемий и благоприятный сердечно-сосудистый профиль [690]. Накоплен достаточно большой опыт, свидетельствующий о безопасности использования метформина при лечении пациентов с СД 2 и ХСН I и II классов по NYHA. В исследовании, включавшем 8404 пациента с впервые выявленным СД 2 и впервые диагностированной ХСН, было показано, что использование метформина ассоциировалось с более низким уровнем смертности среди лиц, ранее не получавших противодиабетической терапии [691]. В другом исследовании, включавшем более 12 тыс. пациентов с СД 2, в течение 5 лет получавших метформин, ПСМ и их комбинацию, было показано, что метформин как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии ассоциируется с более низкой смертностью и заболеваемостью у пациентов с ХСН и СД 2 по сравнению с ПСМ [692]. Таким образом, метформин безопасен для пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ и является у этой категории больных препаратом выбора. При этом у лиц с ИБС и стабильным течением ХСН метформин может быть использован только при условии сохраненной функции почек и печени. У пациентов с ХБП

перед началом терапии метформином необходимо произвести расчет СКФ (по формуле MDRD или СКД-ЕРI), допустимый нижний порог – 45 мл/мин/1,73 м². При значениях СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м² начинать терапию метформином не рекомендуется, препарат следует отменить на период проведения рентгенконтрастного исследования сроком на 48 ч [693]. При СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² применение метформина противопоказано. У лиц с СД 2, получающих метформин при снижении СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², терапию данным препаратом следует отменить, а при снижении СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² необходимо оценить преимущества и риск продолжения лечения метформином [694].

Комбинации метформина и других противодиабетических препаратов. Наиболее рациональными комбинациями являются сочетание метформина и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина, в том числе инкретинов – ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4), агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1); ПСМ или глинидов, а также сочетание метформина, ингибиторов альфа-глюкозидазы и натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГЛТ-2), которые обеспечивают эффект независимо от секреции инсулина.

Наиболее частой комбинацией в лечении СД 2 остается сочетание метформина и ПСМ. В настоящее время в клинической практике преимущественно используются ПСМ второго (глибенкламид, гликлазид, глипизид, глимепирид) поколения. Наиболее частым нежелательным эффектом на фоне приема ПСМ является развитие гипогликемии. По данным крупного метаанализа 115 исследований, при использовании ПСМ относительный риск смерти от всех причин увеличивается в 1,22 раза по сравнению с другими противодиабетическими препаратами [695]. В отношении риска развития гипогликемий из всех ПСМ наибольшие опасения вызывает глибенкламид, в связи с чем ВОЗ в 2012 г. внесла данный препарат в список лекарств, не показанных лицам старше 60 лет [696], а инициативной группой американского сообщества по профилактике заболеваний почек (KDOQI) внесены ограничения приема глибенкламида при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [697]. Более безопасными считаются гликлазид МВ и глимепирид. Кроме β-клеток ПСМ могут также связываться с АТФ-зависимыми К⁺-каналами кардиомиоцитов, что приводит к их закрытию и ингибированию протективных механизмов ишемического preconditionирования, повышая риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Этим эффектом лишен глимепирид, практически не оказывающий отрицательного влияния на коронарный кровоток и сосудистый тонус. Имеются данные о кардиопротективном действии глимепирида, его способности к нормализации липидного профиля, снижению содержания в крови малондальдегида (маркера перекисного окисления липидов), увеличению продукции NO эндотелием [698]. Тем не менее позиция сердечно-сосудистой безопасности ПСМ до настоящего времени не определена однозначно. По сравнению с метформином использование ПСМ

ассоциируется с повышенным риском развития СН, особенно при высоких дозах, а также с повышением летальности при использовании во время инфаркта миокарда [699]. Комбинированная терапия ПСМ и инсулином длительного действия также может увеличивать риск инфаркта миокарда в сравнении с монотерапией инсулином [686]. Одним из вероятных механизмов отрицательного сердечно-сосудистого эффекта ПСМ, по-видимому, является нарушение механизма ишемического preconditionирования миокарда [699].

Тиазолидинионы. В настоящее время основным представителем этого класса является пиоглитазон, имеющий по сравнению с росиглитазоном более благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности [700]. Гипогликемическое действие глитазонов заключается в селективной стимуляции ядерных γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (γ -PPAR), в меньшей степени – α -PPAR. Глитазоны модулируют транскрипцию генов, чувствительных к инсулину и участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболизме липидов в жировой, мышечной тканях и в печени [700]. Были продемонстрированы кардиопротективные свойства глитазонов, приводящие к значимому снижению риска смерти от всех причин, нефатального инфаркта и инсульта у пациентов с СД 2. Однако при этом отмечалось достоверное увеличение частоты возникновения СН, в том числе как требующей, так и не требующей госпитализации [701]. По современным представлениям, пиоглитазон не должен применяться у пациентов, имеющих любые проявления СН. При этом пиоглитазон – один из немногих препаратов, который может назначаться при тяжелой ХБП с учетом возможных побочных эффектов (отеки, увеличение массы тела, усугубление степени сердечной недостаточности). Однако несмотря на данные исследования PROactive, допускающие использование пиоглитазона при ХБП вплоть до V стадии, в текущих отечественных рекомендациях указана возможность его использования лишь при ХБП I-IV стадии [188].

Глифлозины в настоящее время являются первой линией терапии у больных с СД 2 и наличием АССЗ. Это класс антигипергликемических препаратов, селективно ингибирующих натрий-глюкозный котранспортер типа 2 (НГЛТ-2). Глюкозные транспортеры представляют собой большую группу мембранных белков, осуществляющих перенос глюкозы через мембрану клеток различных органов и тканей. НГЛТ-2 селективно экспрессируется в почках и отвечает за реабсорбцию 90% глюкозы в проксимальных почечных канальцах. Оставшиеся 10% глюкозы из первичной мочи реабсорбируются посредством транспортеров глюкозы 1-го типа (НГЛТ-1), находящихся дистальнее. У больных с СД 2 повышенное содержание глюкозы в крови и моче увеличивает экспрессию и активность НГЛТ-2, емкость почечного транспорта глюкозы возрастает, а почечный порог глюкозы повышается [702–704]. Таким образом, повышенная реабсорбция глюкозы

в почках является важным патогенетическим механизмом, способствующим поддержанию хронической гипергликемии при СД 2. Глифлозины селективно ингибируют НГЛТ-2, что приводит к уменьшению реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимальных почечных канальцев и повышению экскреции глюкозы с мочой (рис. 36). Суточная глюкозурия увеличивается в среднем на 60–90 г глюкозы, что эквивалентно потере 240–320 ккал в сутки. Кроме того, дополнительно за счет осмотического механизма усиливается диурез в среднем на 380 мл в сутки [705].

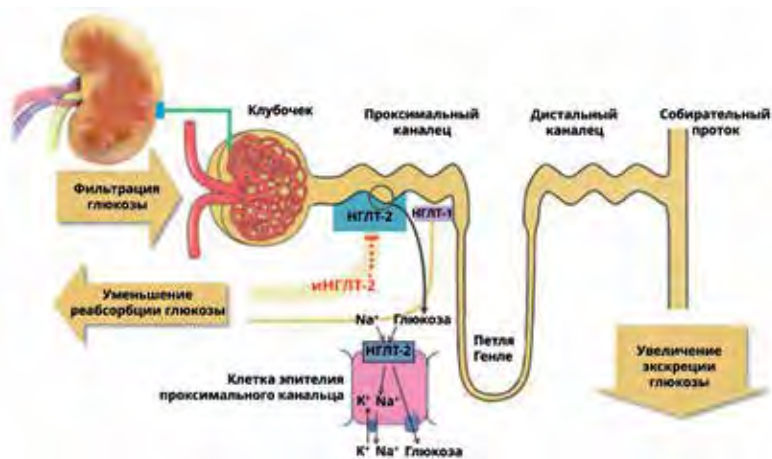


Рис. 36. Механизм действия иНГЛТ-2

Первые ингибиторы НГЛТ (флоризин, серглифлозин) были неселективными (блокировали как НГЛТ-2, так и НГЛТ-1), имели низкую биодоступность и, несмотря на их гипогликемическую эффективность, не могли использоваться в клинической практике. Кроме того, ингибирование НГЛТ-1 нарушает абсорбцию экзогенной глюкозы в кишечнике, что приводит к выраженным побочным эффектам со стороны ЖКТ (диарее, мальабсорбции) [706]. Созданные впоследствии селективные ингибиторы НГЛТ-2, к которым относятся дапаглифлозин, эмпаглифлозин, ипраглифлозин, оказались лишены этих побочных эффектов, их действие не зависит от дисфункции бета-клеток поджелудочной железы, инсулинорезистентности и длительности СД. Селективность дапаглифлозина к НГЛТ-2 в 1400 раз, эмпаглифлозина – в 2500–5000 раз, ипраглифлозина – в 254 раза выше, чем к НГЛТ-1 (кроме кишечника, этот тип экспрессируется в сердце, трахее, мозге, яичках и простате) [706–708].

Ингибиторы НГЛТ-2 вызывают значительное снижение уровня глюкозы в плазме как после приема пищи, так и натощак. При использовании в монотерапии

среднее снижение HbA1c составляет 0,8–0,9% (по сравнению с плацебо), у лиц с более высокими исходными значениями данного показателя степень его снижения может достигать 1,0–1,5% и более. Действие иНГЛТ-2 сохраняется в течение продолжительного времени (нет эффекта ускользания), практически не повышает риски гипогликемии, так как не стимулирует секрецию инсулина и не подавляет синтез эндогенной глюкозы в печени. Несмотря на простой механизм действия, иНГЛТ-2 запускают каскад системных реакций и воздействуют на различные факторы, прогностически значимые в отношении почечной функции и факторов риска ССО. Так, увеличение экскреции глюкозы приводит к снижению уровня HbA1c, потеря калорий приводит к снижению массы тела (преимущественно за счет висцерального жира) и уменьшению инсулинорезистентности, а умеренный осмотический диурез и натрийурез способствуют снижению АД без возрастания симпатической активности и ЧСС [709].

К другим эффектам глифлозинов относится уменьшение степени альбуминурии за счет снижения почечной гиперfiltrации и улучшения функции почечных канальцев, повышение (в среднем на 6–18%) секреции мочевой кислоты, снижение ригидности стенки артерий и сосудистого сопротивления, что сопровождается снижением пред- и постнагрузки на миокард [710].

Основные вопросы системной безопасности приема глифлозинов касаются немногочисленных случаев развития генитальной инфекции, преимущественно у женщин, и редких случаев кетоацидоза, в большинстве случаев у лиц исходно с выраженным нарушением секреции инсулина.

Эмпаглифлозин – первый пероральный антигипергликемический препарат, продемонстрировавший в крупном проспективном многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы EMPA-REG Outcome (NCT01131676) не только безопасность, но и преимущества применения – уменьшение частоты ССО и улучшение исходов, связанных с СН, у пациентов с СД 2 и установленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и высоким сердечно-сосудистым риском. Исследование EMPA-REG Outcome проводилось в 590 клинических центрах 42 стран и включало 7020 пациентов (71% из них – мужчины) с СД 2 и подтвержденными ССЗ, средняя длительность наблюдения составила более 3 лет. Пациенты были разделены на две группы и получали эмпаглифлозин или плацебо в добавление к стандартной терапии, включавшей препараты с доказанной способностью снижения частоты ССО. 95% обследованных пациентов получали антигипертензивные препараты (в том числе иАПФ/БРА – 81%, диуретики – 44%), 77% – статины, 9% – фибраты, 4% – эзетимиб, 89% – антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты. В качестве антигипергликемической терапии 74% пациентов получали метформин, 42% – ПСМ и 48% – инсулин. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 63 года, ИМТ – 31 кг/м², 46% пациентов имели в анамнезе ИМ, 23% – инсульт,

у 25% было выполнено АКШ, у 20% имелись заболевания периферических артерий, а у 10% – СН. У 57% пациентов длительность СД 2 превышала 10 лет, у 18% – < 5 лет. Первичная комбинированная конечная точка включала случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода (за исключением безболевого инфаркта миокарда) и инсульта без смертельного исхода (3P-MACE), вторичная комбинированная конечная точка включала кроме этого случаи госпитализации в связи с СН. Исследование продолжалось до наступления по крайней мере у 691 пациента событий, отвечавших по результатам стандартизованной оценки определению первичной конечной точки.

По итогам исследования EMPA-REG Outcome было продемонстрировано снижение частоты достижения первичной конечной точки 3P-MACE на 14% ($p=0,038$). При этом результаты по каждому из компонентов комбинированной точки были различными: общая смертность снизилась на 32% ($p < 0,001$), сердечно-сосудистая смертность – на 38% ($p < 0,0001$), частота нефатального ИМ достоверно снизилась на 13% ($p=0,22$), частота нефатального инсульта напротив, имела тенденцию к увеличению (на 24%, $p=0,22$), а общая частота смерти от некардиальных причин имела лишь тенденцию к снижению (на 16%, $p=0,29$). При этом снижение смертности в группе эмпаглифлозина наблюдалось на раннем этапе исследования (< 3 мес) и было отмечено во всех подгруппах обследованных.

Частота случаев госпитализации по поводу СН снизилась на 35% (ОР 0,65; ДИ 0,50–0,85; $p=0,002$), в том числе на 41% – среди пациентов, не имеющих СН исходно (ОР 0,59; ДИ 0,43–0,82), и на 25% – среди пациентов с СН, диагностированной исходно (ОР 0,75; ДИ 0,48–1,19). Частота госпитализаций или смертей в связи с СН снизилась на 39%, число новых случаев СН (по установленным в исследовании критериям СН, в частности СН с ФВ ЛЖ < 35%) – на 30%; частота композитных исходов (госпитализаций по поводу СН или назначение петлевых диуретиков) – на 37% [711].

Также отмечено положительное влияние эмпаглифлозина на почечные исходы: частота развития или прогрессирования нефропатии снизилась на 39%, удвоения креатинина сыворотки – на 46%, впервые выявленной макроальбуминурии – на 38%, инициации заместительной почечной терапии – на 55%. Помимо этого в группе эмпаглифлозина снижение уровня HbA1c составило 0,5%, снижение массы тела – на 2 кг, систолического АД – на 4 мм рт. ст. Увеличения частоты гипогликемии, а также достоверного снижения СКФ на фоне приема эмпаглифлозина не отмечалось, тогда как частота случаев гипер- или нормогликемического кетоацидоза была очень низкой (0,035%) и существенно не отличалась от показателей в группе плацебо.

Таким образом, исследование EMPA-REG Outcome продемонстрировало не только сердечно-сосудистую безопасность эмпаглифлозина, но и его отчетливые протективные кардиоваскулярные эффекты в виде уменьшения частоты

развития ССО и улучшения показателей, характеризующих течение СН у пациентов с СД 2 [712]. Дальнейший метаанализ 8 проспективных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (11 292 пациента с СД 2) продемонстрировал, что эмпаглифлозин ассоциирован со снижением риска трехкомпонентной (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный МИ), четырехкомпонентной (включающей дополнительно госпитализации по поводу СН) комбинированной конечной точки у пациентов с СД 2 [713]. Все эти данные позволили добавить в инструкцию к препарату следующее показание: «снижение риска сердечно-сосудистой смерти у взрослых пациентов с СД 2 и сердечно-сосудистым заболеванием».

Аналогичное исследование CANVAS, посвященное оценке сердечно-сосудистой безопасности канаглифлозина, продемонстрировало схожее с эмпаглифлозином снижение частоты достижения 3P-MACE, однако не выявило достоверного снижения СС-смертности и общей смертности, также в меньшей мере снижалась частота госпитализаций по поводу СН [714]. Кроме того, при лечении канаглифлозином было выявлено достоверное повышение частоты случаев малых ампутаций нижних конечностей, а также переломов нижних конечностей, генез которых остается неизученным [715].

Результаты рандомизированных клинических исследований могут быть дополнены анализом исследований, выполненных в условиях реальной клинической практики. Такой анализ имеет значительную валидность в плане оценки влияния антигипергликемических препаратов на клинические исходы и их профиль безопасности. С этой точки зрения представляют интерес данные двух крупных международных ретроспективных анализов баз данных пациентов с СД 2, начавших прием иНГЛТ-2 – CVD-REAL и CVD-REAL 2 [716, 717]. В данных исследованиях оценивалось влияние иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин и канаглифлозин) и других антигипергликемических препаратов на риски развития сердечно-сосудистых событий, в частности на частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и общую смертность (CVD-REAL), а также, дополнительно, на частоту развития инфаркта миокарда и инсульта (CVD-REAL 2) у пациентов с СД 2. Особенностью данных исследований являлось то, что характеристики групп пациентов были хорошо сбалансированы между отдельными препаратами. Кроме того, в отличие от исследований EMPA-REG Outcome и CANVAS, в которых приняли участие преимущественно пациенты с подтвержденной сердечно-сосудистой патологией (99% и 65% соответственно), доля пациентов с ИБС атеросклеротическо-го генеза в CVD-REAL и CVD-REAL 2 составила всего 13% и 27% соответственно.

Результаты, полученные в исследовании CVD-REAL, в котором анализировались данные по клиническим исходам более 300 тыс. пациентов из США и Европы, свидетельствуют о том, что терапия пациентов с СД 2 с использованием препаратов класса иНГЛТ-2 сопровождается снижением относительного риска

госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) на 39%, а риска развития смерти от любых причин – на 46% [716]. Более масштабное продолжение этого исследования (CVD-REAL 2) включало более 400 тыс. пациентов из 6 стран в трех крупных регионах мира (в Азиатско-Тихоокеанском регионе, на Ближнем Востоке, в Северной Америке), не принимавших участия в CVD-REAL. В исследовании анализировались сердечно-сосудистые эффекты всех 7 одобренных на тот момент для клинического применения иНГЛТ-2 (дапаглифлозина, канаглифлозина, эмпаглифлозина, ипраглифлозина, лузеоглифлозина, тофоглифлозина). В результате было показано, что инициация терапии иНГЛТ-2 в сравнении с другими антигипергликемическими препаратами была сопряжена со снижением относительного риска развития смерти от любых причин на 49%, риска госпитализации по поводу СН – на 36%, риска развития нефатального ИМ или инсульта на – 19% и 32% соответственно [717]. Результаты исследований CVD-REAL и CVD-REAL 2 продемонстрировали устойчивость результатов в многочисленных анализах чувствительности, а также при анализах по подгруппам, что свидетельствует об отсутствии влияния географических, этнических и расовых факторов, а также других факторов ССР на сердечно-сосудистые эффекты иНГЛТ-2, что указывает на потенциал класса иНГЛТ-2 в снижении сердечно-сосудистых рисков при их назначении у пациентов с СД 2.

Влияние терапии дапаглифлозином на частоту сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 изучалось в завершившемся в конце 2018 года исследовании DECLARE-TIMI 58. В исследование были включены 17 160 пациентов с СД 2 типа и факторами риска развития заболеваний, обусловленных атеросклерозом; из них 10 186 больных на момент включения не имели клинически значимого атеросклероза. Пациенты были рандомизированы к приему дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут или плацебо, медиана длительности наблюдения составила 4,2 года. По окончании периода наблюдения частота первичной конечной точки по безопасности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) между группами достоверно не различалась (8,8% в группе дапаглифлозина и 9,4% в группе плацебо, ОШ 0,93; ДИ 0,84–1,03; $p=0,17$). Частота комбинированной конечной точки (частота госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН и сердечно-сосудистая смерть) оказалась достоверно ниже в группе дапаглифлозина (4,9% против 5,8%; ОШ 0,83; ДИ 0,73–0,95, $p=0,005$), однако это было достигнуто за счет частоты госпитализаций (ОШ 0,73; ДИ 0,61–0,88), в то время как различий по частоте ССС выявлено не было (ОШ 0,98; ДИ 0,82–1,17), также группы не различались по смертности от всех причин. При этом дапаглифлозин в значительной степени снижал частоту комбинированной конечной точки, отражающей прогрессирование почечной недостаточности (развитие терминальной почечной недостаточности + смерть от осложнений хронической болезни почек + снижение СКФ на $\geq 40\%$ с достижением значений менее 60 мл/мин/1,73 м²): ОШ 0,53; ДИ 0,43–0,66. Отмечалось, что на фоне приема

дапаглифлозина достоверно чаще развивался диабетический кетоацидоз и урогенитальные инфекции. Таким образом, дапаглифлозин не продемонстрировал влияния на частоту больших сердечно-сосудистых осложнений, однако снизил частоту госпитализаций от декомпенсации ХСН [718].

Сердечно-сосудистые эффекты, вызываемые иНГЛТ-2, могут быть обусловлены не только их влиянием на гликемический контроль, снижением АД и массы тела. Индуцированные ингибированием НГЛТ-2 умеренный диурез, натрийурез, подавление тубулогломерулярной обратной связи и улучшение неадаптивных почечных артериоларных реакций оказывают определенные гемодинамические эффекты. А вызванные гликозурией смещение энергетического метаболизма в пользу использования в качестве энергетического субстрата жиров, повышение выработки кетонов и синтеза в печени холестерина вследствие перехода от окисления углеводов к окислению жиров приводят к снижению катаболизма ЛНП и умеренному повышению уровня холестерина ЛНП в крови. Метаанализ данных рандомизированных исследований канаглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина показал, что в целом применение иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 ассоциировано с незначительным повышением уровня холестерина не-ЛВП, ЛНП и ЛВП по сравнению с плацебо. Данные о влиянии иНГЛТ-2 на уровень ТГ противоречивы: эмпаглифлозин в дозе 25 мг/сут и канаглифлозин в дозе 100 мг/сут (у пациентов < 65 лет) практически не влияют на уровень ТГ, в то время как в других дозировках указанные иНГЛТ-2 в целом его несколько снижают [719]. Доступные результаты рандомизированных контролируемых исследований СС-исходов не позволяют сделать окончательные выводы о клиническом значении эффектов иНГЛТ-2 на липиды крови у пациентов с СД 2 с повышенным или нормальным уровнем ТГ и пониженным уровнем холестерина ЛВП.

В отличие от традиционно используемых иНГЛТ-2 (канаглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина) применение ипраглифлозина в лечении СД 2 в клинических исследованиях показало значимое снижение уровня ТГ и увеличение уровня ЛВП без повышения уровня ОХС и ХС ЛНП [720–722]. У пациентов с СД 2 (из которых более 85% получали гиполипидемические препараты) добавление к терапии ипраглифлозина связано со снижением уровня ХС ЛНП (-0,37 мг/дл против 14,4 мг/дл, $p = 0,038$), мелких плотных ЛНП (-1,28 мг/дл против 2,81 мг/дл, $p = 0,012$) и уменьшением соотношения ЛНП/мелких плотных ЛНП (-3,20% против 4,58%, $p = 0,040$) по сравнению с контрольной группой [723]. Кроме того, множественный регрессионный анализ показал значимое повышение уровня ЛВП ($p = 0,011$), снижение уровней общего холестерина (-1,3% против +9,2%; $p = 0,011$) и не-ЛВП (-3,5% против +10,8%; $p = 0,012$), а также уменьшение массы тела ($p = 0,006$) в качестве независимых факторов, способствующих снижению уровня мелких плотных ЛНП [723]. Таким образом, ипраглифлозин может иметь потенциал для снижения уровня наиболее атерогенных мелких плотных ЛНП у пациентов с СД 2.

Инкретины в настоящее время наряду с метформинном рассматривают как препараты первой линии в стартовой терапии СД, в том числе в комбинации с другими антигипергликемическими препаратами [188]. Активация рецепторов ГПП-1 приводит к стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина бета-клетками, подавляет излишне высокую глюкозозависимую секрецию глюкагона, снижает массу тела за счет жировой ткани при помощи центральных механизмов, вызывающих подавление чувства голода и повышение расхода энергии. Фермент ДПП-4 расщепляет нативный ГПП-1, а его ингибиторы увеличивают продолжительность действия ГПП-1.

Рецепторы к ГПП-1, связанные с G-белком, помимо бета-клеток поджелудочной железы обнаружены также в нервной системе, эндотелиальных клетках, макрофагах, а также в кардиомиоцитах. В связи с этим предполагалось, что воздействие арГПП-1 на эти рецепторы может оказывать благоприятный эффект на сердечно-сосудистую систему, а ингибиторы ДПП-4 исследовались на предмет кардиопротективного эффекта. Так, эксенатид уменьшал утолщение интимы сосудов после их повреждения, вероятно, вследствие подавления PDGF-индуцированной пролиферации гладкомышечных клеток [724]. Были показаны эффекты и ДПП-4, связанные с подавлением воспаления в сосудистой стенке, способствующего прогрессированию атеросклероза, с уменьшением эндотелиальной дисфункции за счет увеличения высвобождения эндотелиальных прогениторных клеток, активацией ангиогенеза в зоне повреждения [725, 726].

В связи с изменением правил регистрации новых противодиабетических препаратов, принятых FDA в 2008 г., и потенциальной перспективностью лекарственных средств данного класса был инициирован ряд крупных многоцентровых исследований с оценкой кардиоваскулярной безопасности инкретиновых препаратов. Их результаты демонстрируют различные эффекты инкретинов на риск ССО и смертности.

Агонисты рецепторов ГПП-1 также могут фигурировать как препараты первой линии в лечении пациентов с СД 2 в сочетании с АССЗ. К данному классу препаратов относятся эксенатид, ликсисенатид, дулаглутид, более перспективными являются лираглутид (Виктоза®) и семаглутид (Оземпик®).

Препарату ликсисенатид было посвящено исследование ELIXA, в котором был продемонстрирован нейтральный эффект на показатели сердечно-сосудистой безопасности у пациентов с СД 2 и ОКС [727]. Эффективность, безопасность и переносимость дулаглутида была изучена в программе международных клинических исследований AWARD [728]. Монотерапия дулаглутидом, по данным AWARD-3, в большей мере снижала уровень HbA_{1c}, чем метформин (-0,78% в группе дулаглутида 1,5 мг/сут, -0,71% в группе дулаглутида 0,75 мг, -0,56% в группе метформина, $p < 0,025$) [729].

Лираглутид выпускается в двух формах – Виктоза для лечения пациентов с СД 2, и Саксенда для лечения пациентов с ожирением. В 2016 г. опубликованы

результаты исследования LEADER, посвященного эффективности и безопасности лираглутида. Данное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось в 410 центрах 32 стран и включало 9340 пациентов, из которых 4668 были рандомизированы в группу лираглутида, 4672 – в группу плацебо. Медиана длительности терапии лираглутидом или плацебо составила 3,5 года. У 81,3% включенных пациентов было установлено наличие сердечно-сосудистых заболеваний и/или ХБП III-V стадии. Исходно медиана длительности СД составила 12,8 года, среднее значение HbA1c – 8,7%. После двухнедельной вводной фазы с применением плацебо пациенты случайным образом распределялись в соотношении 1:1 в группы, получавшие лираглутид в дозе 1,8 мг/сут (или в максимальной переносимой дозе) или плацебо в виде подкожных инъекций один раз в сутки в дополнение к стандартному лечению. Основной комбинированной конечной точкой являлся 3P-MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, в том числе бессимптомный, нефатальный инсульт).

По итогам данного исследования события первичной конечной точки имели место у меньшего числа пациентов в группе лираглутида (608/4668; 13,0%), чем в группе плацебо (694/4672; 14,9%) (ОР 0,8; ДИ 0,78–0,97; $p < 0,001$ для non-inferiority, $p = 0,01$ для superiority, рис. 37).

Частота сердечно-сосудистой смерти была ниже в группе лираглутида (4,7%), чем в группе плацебо (6,0%; ОР 0,78; ДИ 0,66–0,93; $p = 0,007$) общей смертности – 8,2% и 9,6% соответственно, ОР 0,85; ДИ 0,74–0,97; $p = 0,02$. В целом было продемонстрировано снижение риска достижения первичной комбинированной конечной точки (3P-MACE) на 13%, СС-смерти – на 22%, композитной конечной точки (коронарная реваскуляризация, нестабильная стенокардия, госпитализация по поводу СН) – на 20%, риска смерти от всех причин – на 15%, увеличение времени до наступления микрососудистого события (нефропатии) – на 22% [730]. Частота случаев инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода была ниже в группе лираглутида, чем в группе плацебо, хотя эта разница не была статистически достоверной. Динамика значений гликированного гемоглобина в группах так же различалась, средняя разница между группой лираглутида и группой плацебо составила –0,40% (ДИ –0,45 – –0,34) [730].

Между группой лираглутида и группой плацебо через 36 месяцев отмечались значимые различия в динамике САД (на 1,2 мм рт. ст. ниже в группе лираглутида, ДИ 1,9–0,5) и ЧСС (на 3,0 уд/мин выше в группе лираглутида, ДИ 2,5–3,4). Частота комбинированного исхода, включавшего микрососудистые поражения почек или сетчатки, была ниже в группе лираглутида, чем в группе плацебо (ОР 0,84; ДИ 0,73–0,97; $p = 0,02$), при этом разница определялась более низкой частотой случаев нефропатии в группе лираглутида (ОР 0,78; ДИ 0,67–0,92; $p = 0,003$). Частота случаев ретинопатии была незначительно выше в группе лираглутида, чем в группе плацебо (ОР 1,15; ДИ 0,87–1,52; $p = 0,33$). Общая частота

доброкачественных или злокачественных новообразований в группе лираглутида и плацебо значимо не различалась, нежелательные явления, приводившие к прекращению приема исследуемой терапии, встречались чаще в группе лираглутида, чем в группе плацебо. Этот результат, по-видимому, обусловлен нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта, имевшими место в группе лираглутида.

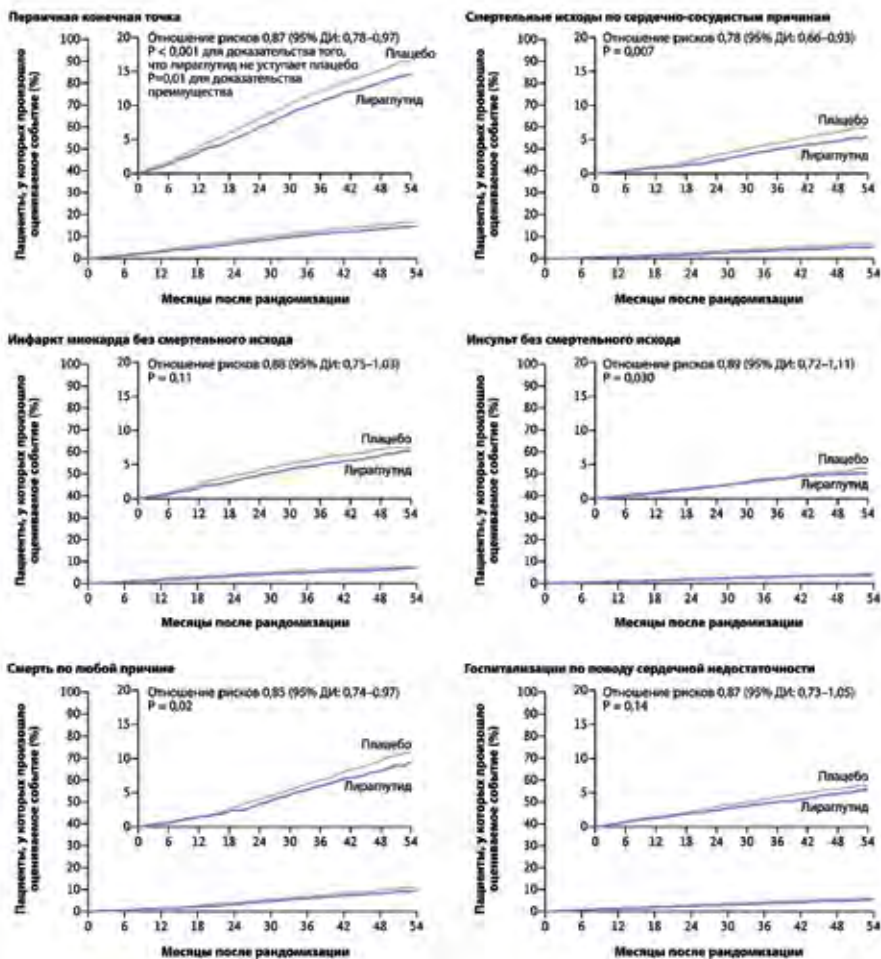


Рис. 37. Влияние терапии лираглутидом на конечные точки

В целом столь значимые результаты у больных СД 2 на фоне терапии лираглутидом позволили внести новое показание в инструкцию к препарату: «снижение риска сердечно-сосудистой смерти у взрослых пациентов с СД 2 и сердечно-сосудистым заболеванием».

Дальнейшим развитием арГПП-1 было создание пролонгированного препарата, который может вводиться 1 раз в неделю подкожно. Добавление лизина в 26 позицию лираглутида привело к появлению такого препарата, получившего название семаглутид. Препарат имеет 94% гомологичности с человеческим ГПП-1, но в отличие от него имеет продленный период полувыведения, что позволяет вводить его пациентам подкожно 1 раз в неделю. Основным механизмом длительного действия семаглутида является связывание с альбумином, что приводит к снижению выведения его почками и защищает от метаболического распада. Кроме того, семаглутид стабилен в отношении расщепления ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4). В настоящее время появилась первая пероральная форма семаглутида [731].

Влияние терапии семаглутидом на сердечно-сосудистые исходы изучалось в исследовании SUSTAIN-6. 3297 пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском были рандомизированы в группы семаглутида (0,5 или 1 мг 1 раз в неделю) или плацебо в дополнение к стандартной противодиабетической и сердечно-сосудистой терапии. У 83,0% включенных пациентов было установлено наличие сердечно-сосудистых заболеваний и/или ХБП III-V стадии. Срок наблюдения составил 104 недели.

По результатам данного исследования первичной конечной точки достигли 6,6% пациентов в группе семаглутида и 8,9% пациентов в группе плацебо (ОР 0,74; ДИ 0,58–0,95; $p < 0,001$ для non-inferiority, $p = 0,02$ для superiority, рис. 38).

Частота нефатального ИМ составила 2,9% и 3,9% (ОР 0,74; ДИ 0,51–1,08; $p = 0,12$), нефатального инсульта – 1,6% и 2,7% (ОР 0,61; ДИ 0,38–0,99, $p = 0,04$) соответственно. Сердечно-сосудистая смертность в исследуемых группах не различалась. В группе семаглутида была ниже частота появления нефропатии или ухудшения имеющейся, однако оказалась выше частота ретинопатических осложнений. Основной причиной необходимости прекращения приема препарата, как и в случае с лираглутидом, оказались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. В целом исследование SUSTAIN-6 выявило уменьшение риска 3P-MACE на фоне приема семаглутида на 26%, риска инсультов – на 38%, при этом препарат не уменьшал частоту общей и сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ и госпитализаций по поводу СН [732].

Между группой семаглутида (0,5 мг и 1 мг) и группой плацебо (0,5 мг и 1 мг) через 104 недели отмечались значимые различия в динамике HbA1c (-1,1%; -1,4%; -0,4%; -0,4% соответственно) и САД (-3,4; -5,4; -2,2; -2,8 мм рт. ст. соответственно) [732]. Семаглутид оказывает положительное действие на динамику

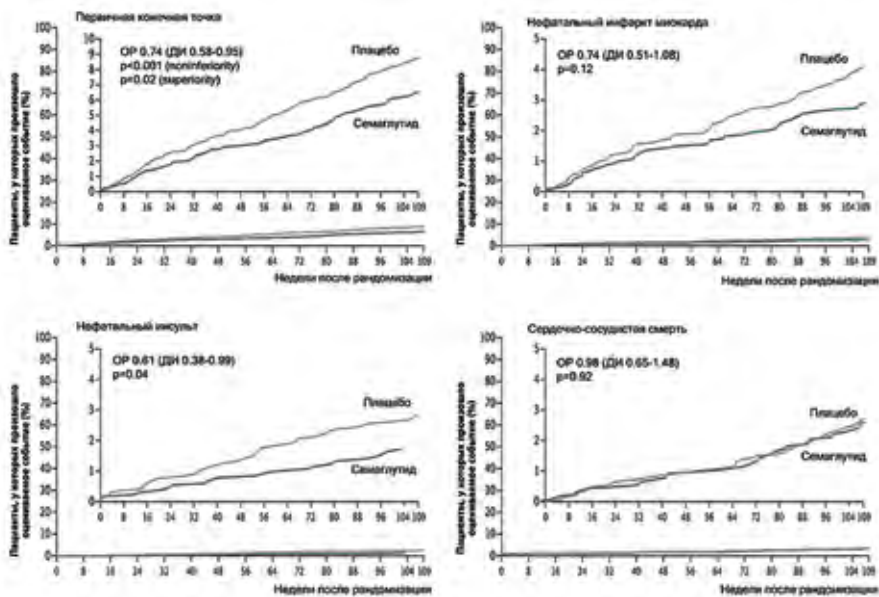


Рис. 38. Влияние терапии семаглутидом на конечные точки

липидов плазмы крови в ответ на прием пищи. Так, помимо значительного снижения уровня глюкозы и глюкагона натощак, семаглутид ускоряет постпрандиальный метаболизм глюкозы и липидов, а также несколько задерживает раннее постпрандиальное опорожнение желудка, тем самым снижая скорость поступления глюкозы и липидов в кровь после еды. По сравнению с плацебо семаглутид снижал концентрации ТГ и ХС ЛОНП натощак на 12% и 21% соответственно. Величина постпрандиального увеличения концентрации триглицеридов и ХС ЛОНП в ответ на прием пищи с высоким содержанием жиров снизилась более чем на 40% [733]

Отдельно следует упомянуть дополнительные эффекты препаратов группы ар-ГПП-1, связанные со снижением массы тела. Современные успехи в профилактике и лечении ожирения во многом связаны с пониманием сложной структуры нейронных контуров в ядрах гипоталамуса, контролирующих потребление пищи и энергетический баланс. В частности, в дугообразном ядре гипоталамуса присутствуют две популяции нейронов, отвечающих за контроль калорий и расход энергии. Одна из них («голодные» нейроны) экспрессирует агути-подобный пептид (AgRP) и нейропептид Y, которые стимулируют аппетит, замедляют метаболизм и снижают расход энергии. Вторая («сытые» нейроны) экспрессирует анорексигенные нейропептиды проопио-меланокортин и кокаино-амфетамино-подобный пептид (POMC/CART). CART является внутренним психостимулятором, действующим

на дофаминовую систему с активирующим, растормаживающим эффектом, он ускоряет метаболические процессы, подавляет аппетит, его рассматривают как эндогенный амфетамин. Эти структуры гипоталамуса помимо интеграции сигналов от нейротрансмиттеров и гормонов, регулирующих энергетический гомеостаз, подвержены влиянию питательных веществ. Так, высокожировые диеты вызывают т. н. «гипоталамическое воспаление» с реактивной активацией и пролиферацией микроглии, развитием глиоза. Это, в свою очередь, увеличивает резистентность к анорексигенным гормонам – лептину и инсулину, что способствует возникновению ожирения [734]. В этой связи необходимо подчеркнуть, что арГПП-1, в особенности лираглутид, семаглутид, эксенатид и ликсисенатид, обладают комплексным эффектом, приводящим к снижению массы тела преимущественно за счет жировой ткани. Механизмы этого эффекта включают общее снижение аппетита, усиление сигналов насыщения и ослабление сигналов голода, улучшение контроля потребления пищи и снижение тяги к пище, снижение предпочтения к приему пищи с высоким содержанием жиров [735]. В результате 12 недель приема семаглутида продемонстрировано снижение потребление калорий на 18–35% во время трех последовательных приемов пищи [735]. За счет уменьшения массы тела снижается инсулинорезистентность, что запускает положительную обратную связь. Кроме того, в исследованиях на животных было показано, что арГПП-1 поглощаются специфическими областями головного мозга и активируют нейроны, связанные с чувством сытости, подавляя нейроны, связанные с чувством голода, обладая комплексным действием на ось мозг-адипоцит [734]. По данным ряда сравнительных исследований, наибольшим потенциалом в снижении массы тела обладают лираглутид, ликсисенатид и семаглутид (рис. 39).

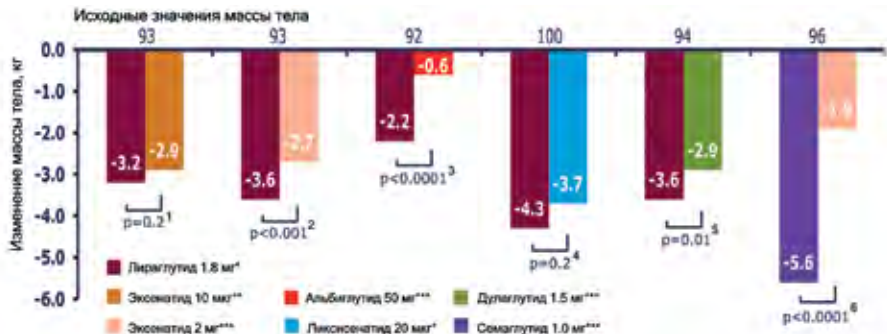


Рис. 39. Результаты исследований снижения массы тела на фоне приема различных арГПП-1. * один раз в сутки, ** два раза в сутки, *** один раз в неделю. ¹ LEAD-6 [736], ² DURATION-6 [737], ³ HARMONY-7 [738], ⁴ Lira vs Lixi [739], ⁵ AWARD-6 [740], ⁶ SUSTAIN-3 [741]

Ингибиторы ДПП-4. Результаты крупных клинических исследований с иДПП-4 оказались неоднозначными с точки зрения *non-inferiority*. Лишь ситаглиптин (исследование TECOS) продемонстрировал нейтральный эффект на сердечно-сосудистую систему у пациентов с СД 2 и ИБС с одинаковой частотой госпитализаций по поводу СН (3,1%) как в группе пациентов с СД 2, получавших исследуемый препарат, так и в группе плацебо [742]. В то же время у больных СД 2 на фоне приема алоглиптина (исследование EXAMINE) отмечалась тенденция к повышению (на 19%) частоты госпитализаций по поводу СН с достоверным увеличением данного показателя на 76% в подгруппе пациентов, не имеющих в анамнезе СН, но с исходно более высоким уровнем *pro-BNP* [743]. Аналогичное исследование с саксаглиптином (SAVOR-TIMI 53) выявило у пациентов с СД 2 существенное повышение риска госпитализаций по поводу СН (на 27%), вне зависимости от возраста пациентов. Механизм обнаруженного негативного эффекта иДПП-4 на течение ХСН пока неизвестен, в связи с чем в настоящее время данный класс препаратов (за исключением ситаглиптина) больным СД 2 с ХСН следует назначать с осторожностью [744].

Сравнение показателей снижения риска ССО в различных группах антигипергликемических препаратов приведено в таблице 16.

Таким образом, завершенные в настоящее время исследования сердечно-сосудистой безопасности глифлозинов (EMPA-REG Outcome, CANVAS, DECLARE-TIMI 58) продемонстрировали неоднородность данной группы препаратов по их влиянию на кардиоваскулярные риски и выживаемость пациентов с СД 2. Эмпаглифлозин оказался препаратом, который достоверно снижал риски сердечно-сосудистых осложнений, включая сердечно-сосудистую, общую летальность, а также госпитализацию по поводу сердечной недостаточности у пациентов с ССЗ в анамнезе (ИМ, инсульт, атеросклеротическое поражение артерий и т. д.), без увеличения частоты ампутаций нижних конечностей и риска переломов. Дапаглифлозин не продемонстрировал влияния на частоту больших сердечно-сосудистых осложнений, однако снизил частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОКС НА ФОНЕ СД 2

Во время госпитализации пациентов с СД 2 по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) должно быть начато лечение иАПФ/БРА с последующим продолжением приема препаратов данной группы пациентами с ФВ ЛЖ < 40%, АГ или ХБП. Также необходимо рассмотреть назначение иАПФ/БРА всем пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST и лицам, у которых СД 2 сочетается с ИБС [668].

Установлено, что на фоне острых кардиоваскулярных событий, в т. ч. при ОКС, возрастает риск ухудшения гликемического контроля. Общепринятый целевой диапазон гликемии у больных ОКС окончательно не определен. По результатам

Таблица 16. Результаты основных исследований сердечно-сосудистой безопасности антигипергликемических препаратов ОР (95% ДИ) [712, 714, 718, 727, 730, 732, 742–746]. * $p < 0,05$

Исследование	иНГЛТ-2			арГПП-1			иДПП-4		
	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE-TIMI 58	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	SAVOR-TIMI 53	EXAMINE	TECOS
Препарат	Эмпаглифлозин	Канаглифлозин	Дапаглифлозин	Ликсинатид	Лираглутид	Семаглутид	Саксаглиптин	Алоглиптин	Ситаглиптин
ЗР-МАСЕ	0,86* (0,74–0,99)	0,86* (0,75–0,97)	0,93 (0,84–1,03)	1,02 (0,89–1,17)	0,87* (0,78–0,97)	0,74* (0,58–0,95)	1,0 (0,89–1,12)	0,96* (-1,16)	0,98 (0,89–1,08)
СС-смерть	0,62* (0,49–0,77)	0,87 (0,72–1,06)	0,98 (0,82–1,17)	0,98 (0,78–1,22)	0,78* (0,66–0,93)	0,98 (0,65–1,48)	1,03 (0,87–1,22)	0,79 (0,60–1,04)	1,03 (0,89–1,19)
Нефатальный ИМ	0,87 (0,70–1,09)	0,85 (0,69–1,05)	0,89 (0,77–1,01)	1,03 (0,87–1,22)	0,88 (0,75–1,03)	0,74 (0,51–1,08)	0,95 (0,80–1,22)	1,08 (0,88–1,33)	0,95 (0,81–1,11)
Инсульт	1,24 (0,92–1,67)	0,90 (0,71–1,15)	1,01 (0,84–1,21)	1,12 (0,79–1,58)	0,89 (0,72–1,11)	0,61* (0,38–0,99)	1,11 (0,88–1,39)	0,91 (0,55–1,50)	0,97 (0,79–1,19)
Госпитализация с СН	0,65* (0,50–0,85)	0,87* (0,75–0,97)	0,73* (0,61–0,88)	0,96 (0,75–1,23)	0,87 (0,73–1,05)	1,11 (0,77–1,61)	1,27* (1,07–1,51)	1,19 (0,89–1,58)	1,00 (0,83–1,20)
Общая смертность	0,68* (0,57–0,82)	0,87 (0,74–1,01)	0,93 (0,82–1,04)	0,94 (0,78–1,13)	0,85* (0,74–0,97)	1,05 (0,74–1,50)	1,11 (0,96–1,27)	0,88 (0,71–1,09)	1,01 (0,90–1,14)

клинических исследований для большинства больных обоснованы показатели гликемии перед едой в течение суток 6,5–7,8 ммоль/л, а при наличии факторов, препятствующих достижению строгого контроля гликемии, допустимо повышение постпрандиального уровня глюкозы до 10 ммоль/л. Кроме того, следует избегать снижения глюкозы плазмы ниже 6 ммоль/л [188].

Пероральная противодиабетическая терапия пациентов с СД и ОКС имеет некоторые особенности. Всем больным СД и ОКС противопоказаны тиазолидиндионы, которые могут привести к задержке жидкости и ухудшению течения ХСН [188]. Считается, что в случае развития у пациента с СД 2 острого коронарного синдрома, ИМ, острой СН, выраженной декомпенсации ХСН, нестабильной стенокардии, также должен быть отменен метформин, из-за предполагаемого повышения риска лактацидоза на фоне выраженной гипоксии [747].

Больные СД 2, у которых на этапе поступления в клинику признаки ОКС разрешаются, могут получать терапию ПСМ (гликлазид, глимепирид) при условии адекватного поддержания целевого диапазона гликемии без риска возникновения гипогликемии. Безопасность применения при ОКС арГПП-1 и иДПП-4 в настоящий момент до конца не исследована [188]. В метаанализе 21 исследования, включавшего более 14 тыс. стационарных пациентов, получавших инсулинотерапию на фоне таких острых состояний, как ИМ, инсульт, травмы головного мозга, или в период выполнения оперативных вмешательств, показано, что терапия инсулином при краткосрочном наблюдении не сопровождалась снижением числа сердечно-сосудистых событий, но и не приводила к увеличению общей и кардиоваскулярной смертности [748].

При невозможности поддерживать целевой уровень гликемии или невозможности продолжать пероральную терапию в связи с тяжестью состояния, или при необходимости терапии кортикостероидами, проведения энтерального или парентерального питания пациенты, получающие пероральные гипогликемические препараты, должны быть переведены на инсулинотерапию [749]. Определены следующие показания для инсулинотерапии у больных СД и ОКС: СД 1 типа, стойкая гипергликемия при поступлении > 10 ммоль/л, диабетический кетоацидоз, гиперосмолярное гипергликемическое состояние, терапия высокими дозами стероидов, парентеральное питание, общее тяжелое/критическое состояние, кардиогенный шок, выраженная застойная сердечная недостаточность, тяжелая постинфарктная стенокардия, артериальная гипотония, тяжелые нарушения сердечного ритма, любая степень нарушения сознания, периоперационный период, в том числе предстоящая в ближайшие часы хирургическая реваскуляризация коронарных артерий [188].

Таким образом, инсулинотерапию необходимо начинать при наличии персистирующей гипергликемии с минимальным уровнем глюкозы 10 ммоль/л и титровать до достижения избранного целевого диапазона в соответствии с общими правилами [750, 751]. В выборе препаратов инсулина следует отдавать предпочтение препаратам для внутривенного введения (инсулин короткого действия) и аналогам

инсулина для подкожного введения соответственно выбранной тактики инсулинотерапии [750–752].

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ СД 2 У ПАЦИЕНТОВ С ССЗ

Результаты недавних крупных исследований, изложенные выше, привели к модификации мировых и отечественных рекомендаций, в частности в отношении ингибиторов НЛГТ-2. В 2015 г. иНЛГТ-2 были включены в алгоритмы ААСЕ (American Association of Clinical Endocrinologists) в качестве предпочтительного класса для монотерапии, двойной и тройной терапии СД 2 [753]. В рекомендациях ESC по сердечно-сосудистой профилактике, диагностике и лечению острой и хронической СН, в разделе «сахарный диабет» впервые упомянут представитель класса ингибиторов НЛГТ-2 – эмпаглифлозин, в следующей формулировке: «рекомендуется раннее применение ингибитора НЛГТ-2 у пациентов с СД 2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). В отсутствие завершенных исследований других препаратов этой группы (на данный период времени) результаты, полученные на отдельных препаратах, не могут считаться класс-эффектом в отношении сердечно-сосудистых событий» [191, 754]. В клинических рекомендациях Канадской ассоциации диабета (2016) отмечается, что «у пациентов с клинически подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых цели гликемического контроля не были достигнуты, иНЛГТ-2 эмпаглифлозин продемонстрировал преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов и должен быть добавлен к антигипергликемической терапии для снижения риска развития сердечно-сосудистой и общей смертности (класс А, уровень 1А)» [755].

Согласно рекомендациям ADA 2018 г. метформин остается препаратом первой линии терапии, но при недостижении целевого уровня HbA_{1c} через 3 месяца целесообразно рассмотреть добавление к терапии метформином одного из препаратов следующих классов: иДПП-4, арГПП-1, ПСМ, тиазолидиндионов, базального инсулина или иНГЛТ-2 [749].

С 2015 г. класс ингибиторов НЛГТ-2 включен в российские «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». В 8 (2017) и далее в 9 выпуске данных алгоритмов (2019) изменилось положение иНГЛТ-2 в схеме стратификации лечебной тактики в зависимости от уровня HbA_{1c}. Ингибиторы НЛГТ-2 в настоящее время рассматриваются как один из вариантов старта в виде моно- или комбинированной терапии в дебюте СД 2 наряду с метформином (в качестве приоритета), иГПП-1 или иДПП-4. Кроме того, был сформулирован новый принцип персонификации терапии в зависимости от доминирующей клинической проблемы, к которым отнесены ССЗ атеросклеротического генеза, ХСН, ожирение и ХБП до IIIA стадии включительно [188]. В новом выпуске данных

алгоритмов (2019) СС-риски стратифицированы следующим образом: наличие СС-факторов риска, АССЗ (кроме ХСН), ХСН. Также были удалены препаратспецифические предпочтения по классу ИНГЛТ-2, более широко представлен класс арГПП-1. Указаны препаратспецифические особенности безопасности и противопоказаний применения ипраглифлозина при ХБП IIIb-V (табл. 17).

Таблица 17. Персонализация выбора гипогликемических препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы [188]

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Подтвержденные сердечно-сосудистые заболевания ¹ (кроме СН)	ИНГЛТ-2 арГПП-1	Метформин, ПСМ, иДПП-4, арГПП-1, ИНГЛТ-2 ² , глитазоны, акарбоза, инсулины	ПСМ (глибенкламид)
Хроническая сердечная недостаточность	ИНГЛТ-2	Метформин, иДПП-4, арГПП-1, ИНГЛТ-2 ² , акарбоза, инсулины (осторожно на старте)	ПСМ (глибенкламид), глитазоны, иДПП-4 (саксаглиптин)
ХБП I-IIIa (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м ²)	ИНГЛТ-2, арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид), ПСМ (гликлазид МВ)	Метформин, ПСМ, иДПП-4, арГПП-1, глитазоны, акарбоза, инсулины	СМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)
ХБП IIIb-V (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м ²)	-	Метформин (до ХБП IIIb), ПСМ (до ХБП IV), иДПП-4, арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид до ХБП IV), инсулины	Метформин (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²), ПСМ (глибенкламид), ИНГЛТ-2 (ипраглифлозин при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²), арГПП-1 (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²), глитазоны, акарбоза, иДПП-4 (гозоглиптин)
Ожирение	Метформин, арГПП-1, ИНГЛТ-2	иДПП-4, акарбоза	Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта): ПСМ, глитазоны, инсулины

¹ Имеется в виду наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного или нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без). ² Исследования сердечно-сосудистых и почечных аспектов безопасности других препаратов класса ИНГЛТ-2 продолжаются.

Период полувыведения большинства одобренных для клинического применения иНГЛТ-2 (эмпаглифлозина, дапаглифлозина, ипраглифлозина, эртуглифлозина) превышает 12 ч, прием пищи не влияет на фармакокинетику препаратов. Это позволяет поддерживать устойчивые концентрации при однократном применении в сутки терапевтических дозировок препаратов независимо от приема пищи, что увеличивает комплаентность пациентов. Эмпаглифлозин может использоваться в комбинации с любым антигипергликемическим препаратом, кроме аргПП-1 (данное сочетание пока не внесено в инструкцию), включая инсулин.

Дапаглифлозин – иНГЛТ-2, разрешенный к использованию в комбинации с аргПП-1. Ипраглифлозин разрешен к применению как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами, включая аргПП-1 и инсулин.

Сводные рекомендации по тактике выбора гипогликемической терапии у пациентов с СД 2 в зависимости от состояния сердечно-сосудистой системы и функции почек приведены в таблице 18.

Таблица 18. Тактика выбора гипогликемической терапии у пациентов с СД 2 в зависимости от состояния сердечно-сосудистой системы и функции почек на основании исследований эффективности, безопасности или экспертного соглашения. Адаптировано по [756] и [188]

Стадия ХБП	Сердечно-сосудистый статус			
	Норма или субклиническая дисфункция эндотелия	Диагностированный атеросклероз	ОКС	СН
I–II (СКФ 60–90 мл/мин/1,73м ²)	Метформин ^а Глифлозины ^{а,в} арГПП-1 ^г Пиоглитазон ^б идПП-4 ^{с-е} Инсулин ^{1,г} ПСМ ¹	Метформин Глифлозины ^{а,в} Лираглутид ^д Пиоглитазон ^б идПП-4 ^{с-е} Инсулин ^б Гликлазид ^к	Инсулин ^м идПП-4 ^е арГПП-1 ^г	Эмпаглифлозин ^о идПП-4 ^{д,е} арГПП-1 ^г Инсулин ^н
IIIа (СКФ 45–59 мл/мин/1,73м ²)	Метформин, Глифлозины ^{а,в} , арГПП-1 ^г , Пиоглитазон ^{б,з} , идПП-4 ^{2с-е} , Инсулин ^н , Гликлазид ^{2к}			
IIIб (СКФ 30–44 мл/мин/1,73м ²)	идПП-4 ^{2с-е} , арГПП-1 ^г , Ипраглифлозин, Пиоглитазон ^{б,з} , Инсулин ^н , Гликлазид ^{2к}			
IV (СКФ 15–29 мл/мин/1,73м ²)	идПП-4 ² , арГПП-1(кроме эксенатида, ликсенатида), Инсулин ² , Пиоглитазон ³		идПП-4 ² , Инсулин ²	
V (СКФ <15 мл/мин/1,73м ²)	идПП-4 ² Инсулин ²			

¹ Применять с осторожностью (риск гипогликемии). ² Уменьшить дозу (кроме линаглиптина) и мониторировать СКФ. ³ Применять при резистентности к инсулину. ^а UKPDS; ^б PROACTIVE; ^с SAVOR; ^д TECOS; ^е EXAMINE; ^г LEADER; ^о EMPA-REG Outcome; ^б ORIGIN; ^к ADVANCE; ^л ELIXA; ^м DIGAMI 1; ^н CANVAS; ^п DECLARE-TIMI 58

Таким образом, у пациентов с СД 2 при наличии ССЗ допускается использование всех препаратов с доказанной кардиоваскулярной безопасностью. Однако для снижения количества ССО и улучшения прогноза больных СД 2 рекомендуется отдавать приоритет препаратам с подтвержденными сердечно-сосудистыми преимуществами. С учетом имеющихся доказательств благоприятного влияния эмпаглифлозина и лираглутида на ССО, данные препараты следует рассматривать наряду с метформинном в качестве первой линии терапии больных СД 2 высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска. При наличии ХСН предпочтение отдается ингибиторам НГЛТ-2.

Следует подчеркнуть, что установление значительной роли кардиолога в ведении больного СД 2 – это вопрос клинической необходимости. В глобальном докладе ВОЗ по сахарному диабету (2016) указывается, что для достижения лучших результатов усилия по наращиванию потенциала в области диагностики и лечения СД должны предприниматься в контексте комплексной борьбы с неинфекционными заболеваниями, в частности с объединением лечения СД и сердечно-сосудистых заболеваний. В этой связи кардиолог должен обладать достаточными знаниями в области профилактики, диагностики, лечения СД и его осложнений, в том числе знать не только известные эффекты основных классов противодиабетических препаратов, но и их плейотропные сердечно-сосудистые эффекты, а также возможности применения гиполипидемической и антигипертензивной терапии применительно к пациентам с СД 2.

Важнейшим условием современного лечения СД 2 является ранняя диагностика этого заболевания, так как увеличение продолжительности «нелеченого» диабета в значительной степени ухудшает прогноз больного. Кардиолог и терапевт часто являются врачами «первого контакта», выявляющими нарушения метаболизма глюкозы у лиц с сердечно-сосудистой патологией. Известно, что около 30% пациентов, поступающих в специализированные клиники с диагнозом ОКС, имеют нарушенную толерантность к глюкозе в анамнезе или недавно диагностированный СД. Кардиолог должен иметь глубокие знания и навыки по вопросам рационального питания, адекватной физической активности, коррекции таких факторов риска ССЗ как курение, артериальная гипертензия и дислипидемия. В этой связи лечение пациента с СД 2 наряду с длительным поддержанием целевых показателей гликемии должно быть направлено на управление прогнозом пациентов с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

ИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

АРУТЮНЯН Г. К., МЕРКУЛОВ Е. В.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИБС

За 40 лет существования чрескожных коронарных вмешательств доказательная база по реваскуляризации миокарда претерпела значительные изменения. Сравнению эффективности оптимальной медикаментозной терапии, операции коронарного шунтирования (КШ) и ЧКВ посвящено большое количество крупных рандомизированных контролируемых исследований [330].

Первая операция коронарного шунтирования была выполнена в 1964 г. [330, 757]. С тех пор длительное время операция КШ считалась золотым стандартом для реваскуляризации миокарда у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. В 1984 и 1994 г. были опубликованы данные крупного регистра CASS, посвященного сравнению эффективности операции КШ и оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) [758]. Регистр включил 24 959 пациентов, которым была выполнена КАГ за период с 1974 по 1979 г. Из этих пациентов 780 были включены в рандомизированное контролируемое исследование. Критериями включения в исследование было наличие стенокардии напряжения и ангиографически значимого поражения коронарных артерий ($> 70\%$ в любой артерии или от 50 до 70% при поражении ствола ЛКА). Результаты пятилетнего наблюдения в исследовании не выявили статистически достоверных различий в выживаемости между группами КШ и ОМТ. Однако через 10 лет наблюдения было отмечено достоверное улучшение выживаемости в группе пациентов с низкой фракцией выброса ($< 50\%$) после операции КШ по сравнению с ОМТ (79% и 51% соответственно, $p = 0,01$).

Анализ подгрупп пациентов регистра, не вошедших по критериям включения в исследование, позволил выделить группы пациентов, у которых реваскуляризация миокарда достоверно улучшает прогноз. Это оказались пациенты с поражением ствола ЛКА (1492 пациента, выживаемость через 3 года составила 91 и 69% в группах КШ и ОМТ соответственно, $p < 0,0001$) и пациенты с поражением проксимального сегмента ПНА как эквивалента ствола ЛКА (912 пациентов, медиана выживаемости через 15 лет составила 13,1 и 6,9 года в группах КШ и ОМТ соответственно, $p < 0,0001$) [759].

Полученные результаты нашли отражение в рекомендациях по реваскуляризации миокарда Американского кардиологического общества 1999 г. [348]. Таким

образом, были определены основные показания для выполнения реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: выполнение КШ было показано пациентам с поражением ствола ЛКА, эквивалентом поражения ствола ЛКА (поражение проксимального сегмента ПНА), пациентам с многососудистым поражением коронарных артерий и с низкой ФВ ЛЖ (класс доказательности I) и пациентам с тяжелой клиникой стенокардии напряжения, неподдающейся медикаментозной коррекции. В случае пограничных стенозов коронарных артерий (50–70%) и при умеренной стенокардии напряжения выполнение КШ было неоправданно (класс доказательности III).

В 1977 г. была выполнена первая баллонная ангиопластика коронарных артерий. В связи с высоким риском операционных осложнений и рестенозов чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) долгое время не рассматривались как вариант реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС. С появлением в практике различных типов интракоронарных стентов и двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) ЧКВ постепенно стали рассматриваться как альтернатива КШ.

Если для пациентов с низкой ФВ ЛЖ, поражением ствола ЛКА или проксимального сегмента ПНА преимущества реваскуляризации миокарда, и в частности операции КШ, были очевидны, то выполнение КШ у пациентов с однососудистым или многососудистым поражением коронарных артерий с пограничными стенозами и сохранной систолической функцией левого желудочка было не всегда оправдано, даже при стенокардии напряжения высокого функционального класса [348]. Хорошие отдаленные результаты и минимальная инвазивность ЧКВ привели к тому, что ЧКВ стали рассматриваться как альтернатива операции КШ у этих групп пациентов. В связи с этим возникла необходимость сравнения эффективности ЧКВ и ОМТ.

Одним из наиболее известных и крупных исследований, посвященных сравнению эффективности ЧКВ и ОМТ, является исследование COURAGE, результаты которого были опубликованы в 2007 г. [571]. Исследование включило 2287 пациентов с клиникой стенокардии напряжения и ангиографически значимым поражением коронарных артерий (стеноз > 70%), рандомизированных для проведения ЧКВ с использованием голOMETаллических стентов и для ОМТ. Из исследования исключались пациенты с поражением ствола ЛКА, эквивалентом поражения ствола ЛКА, хроническими тотальными окклюзиями коронарных артерий и низкой ФВ ЛЖ. Через 4,5 года наблюдения достоверной разницы в достижении первичной конечной точки, включавшей смерть, ИМ и инсульт, между группами получено не было. Таким образом необходимость выполнения реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС лишь на основании ангиографических критериев вновь была поставлена под сомнение. Стоит отметить, что за период наблюдения 32,6% пациентов в группе ОМТ потребовалось выполнение первичного ЧКВ по экстренным показаниям. При этом было показано, что ЧКВ влияет на качество жизни [760].

Следующим исследованием, внесшим вклад в вопрос сравнения эффективности ЧКВ и ОМТ, стало упомянутое ранее исследование FAME-2. Исследование было остановлено на этапе набора пациентов в связи со значимым расхождением в частоте достижения первичной конечной точки с преимуществом ЧКВ. Однако первичная конечная точка в исследовании FAME-2, в отличие от исследования COURAGE, включала в себя реваскуляризацию по экстренным показаниям, что и привело к столь значимым различиям между группами (19,5% в группе ОМТ и 8,1% в группе ЧКВ под контролем ФРК, $p < 0,001$). Достоверных различий в смертности и частоте инфарктов миокарда между группами выявлено не было. Результаты FAME-2 продемонстрировали, что, несмотря на отсутствие различий в смертности и частоте ИМ, при наличии доказанной ишемии у пациентов со стабильной ИБС возрастает риск возникновения острого коронарного синдрома [345].

На основании результатов проведенных исследований в 2018 г. Европейским кардиологическим обществом были сформулированы актуальные рекомендации по реваскуляризации миокарда (табл. 19) [331].

Таблица 19. Показания к выполнению реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ИБС или ББИМ. Рекомендации Европейского общества кардиологов (2018) [331]

Поражение коронарных артерий		Класс и уровень доказательности	
Для улучшения прогноза	Поражение ствола ЛКА (стеноз > 50%*)	I	A
	Поражение проксимального сегмента ПНА (стеноз > 50%*)	I	A
	Двух- или трехсосудистое поражение коронарных артерий (стенозы > 50%*) и нарушение функции ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤ 35%)	I	A
	Большая площадь ишемии миокарда (> 10% ЛЖ) или абнормальные данные ФРК (< 0,75)	I	B
	Любой стеноз коронарной артерии > 50%* при наличии клиники стенокардии напряжения или эквивалента стенокардии, не поддающихся медикаментозной коррекции	I	C
Для купирования симптомов	Любой стеноз коронарной артерии > 50%* при наличии клиники стенокардии напряжения или эквивалента стенокардии, не поддающихся медикаментозной коррекции	I	A

* при доказанной ишемии гемодинамически значимый стеноз определяется при ФРК ≤ 0,8 или, $iwPK \leq 0,89$, или при стенозе > 90% крупной артерии

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ОПЕРАЦИИ КШ

Совершенствование технологий ЧКВ привело к тому, что вероятность осложнений вмешательств в непосредственном и отдаленном периоде свелась к минимуму, а выживаемость пациентов после стентирования коронарных артерий стала сопоставима с результатами КШ, в том числе у пациентов со сложными протяженными и кальцинированными поражениями коронарных артерий с многососудистым поражением коронарных артерий и поражением ствола ЛКА [761–763].

Среди исследований, определивших современный подход к стентированию пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и с поражением ствола ЛКА, ключевым можно назвать SYNTAX [764, 765]. В исследование были включены 1800 пациентов, рандомизированных для выполнения операции КШ или ЧКВ стентами с лекарственным покрытием первого поколения. Оценивалась частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАССЕ), включавших смерть по любой причине, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и повторную реваскуляризацию. Через год наблюдения 12,4% пациентов в группе КШ и 17,8% в группе ЧКВ ($p = 0,002$) достигли первичной конечной точки.

В подгруппе из 1095 пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий было продемонстрировано значимое преимущество операции КШ. Так, через 5 лет наблюдения КШ достоверно снижало частоту смерти по любой причине (9,2% в группе КШ и 14,6% в группе ЧКВ; $p < 0,006$), инфаркта миокарда (3,3% и 10,6% соответственно, $p < 0,001$) и повторной реваскуляризации (12,6% и 25,4% соответственно, $p < 0,001$) [766].

В подгруппе пациентов с поражением ствола ЛКА ($n=705$), напротив, достоверных различий между группами через 1 год наблюдения выявлено не было (13,7% в группе КШ и 15,8% в группе ЧКВ, $p > 0,05$) [764].

Через 5 лет наблюдения частота смерти (14,6% и 12,8% соответственно, $p = 0,53$) и инфаркта миокарда (4,8% и 8,2%, $p = 0,10$) у пациентов с поражением ствола ЛКА также достоверно не различалась. Операция КШ была ассоциирована с достоверно более высокой частотой инсульта (4,3% и 1,5% соответственно, $p=0,03$) и с низкой частотой повторных реваскуляризаций (15,5% и 26,7% соответственно, $p < 0,001$) [767].

При анализе результатов в исследовании в зависимости от тяжести поражения пациенты были разделены на группы низкого, среднего и высокого риска по шкале SYNTAX (Score: 0–22, 23–32 и > 33 соответственно) [330, 768].

Шкала SYNTAX была разработана для полной анатомической оценки степени тяжести поражения коронарного русла. Она основана на разделении коронарного русла на сегменты, каждому из которых присваивается свой номер. В зависимости от локализации, протяженности и типа поражения, а также его дополнительных характеристик (например, бифуркационное поражение, хроническая тотальная

охлаждения, устьевое, диффузное или кальцинированное поражение) каждому из них присваивается свой балл. Так, поражение ствола ЛКА (по локализации), оценивается в 6 баллов при левом типе коронарного кровотока и в 5 баллов при правом типе, поражение диагональных ветвей и ветвей тупого края оценивается в 0,5 балла. При наличии в сегменте стеноза от 50% количество баллов сегмента умножается на 2, в случае ХТО – на 5. Так, изолированное устьевое поражение ствола ЛКА при правом типе коронарного кровотока будет иметь оценку 11 по шкале SYNTAX (5 баллов за локализацию поражения, 5 баллов за наличие стеноза от 50%, 1 балл за устьевое поражение) (рис. 40).

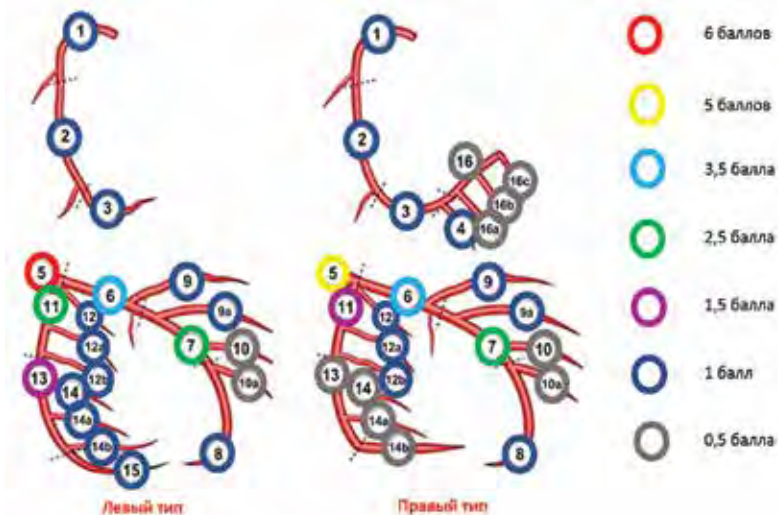


Рис. 40. Разделение сегментов коронарного русла по шкале SYNTAX. При наличии в сегменте стеноза более 50% количество баллов удваивается. При наличии ХТО число баллов поражения умножается на 5. Дополнительные баллы начисляются за аорто-устьевое поражение (1 балл), извитость коронарной артерии (2 балла), протяженность поражения более 20 мм (1 балл), наличие кальциноза коронарных артерий (1 балл), тромбоз артерии (1 балл), диффузное поражение коронарных артерий (1 балл за сегмент). При ХТО дополнительно по 1 баллу начисляется в зависимости от давности окклюзии, плоской формы покрывки бляшки, наличия мостовидных коллатералей, визуализацию сегмента коронарной артерии по коллатералям и наличия боковой ветви в месте окклюзии. При бифуркационных поражениях дополнительные баллы начисляются при угле бифуркации менее 70 градусов и в зависимости от вовлечения боковой ветви (1 или 2 балла). Наличие трифуркации добавляет от 3 до 6 баллов [330]

На основании разделения пациентов по шкале SYNTAX на группы риска были получены следующие результаты. Через 1 год и 5 лет у пациентов с многососудистым

поражением коронарных артерий низкого риска различий по частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между группами ЧКВ и КШ не было. У пациентов среднего и высокого риска, напротив, неблагоприятные сердечно-сосудистые события достоверно чаще отмечались в группе ЧКВ.

У пациентов с поражением ствола ЛКА результаты ЧКВ и КШ были сопоставимы в группах низкого и среднего риска. У пациентов в группе высокого риска, так же как и у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, наблюдалось преимущество КШ перед ЧКВ в частоте достижения первичной конечной точки, однако эта разница была обусловлена в основном статистически более высокой частотой повторной реваскуляризации в группе ЧКВ (11,6% в группе КШ и 34,1% в группе ЧКВ, $p < 0,001$). Важным является отсутствие достоверных различий в частоте смерти и инфаркта миокарда у пациентов высокого риска с поражением ствола ЛКА. Подобные результаты были продемонстрированы в последствии в 2011 и 2015 г. в крупном исследовании PRECOMBAT [769, 770].

В 2014 г. согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов стентирование ствола ЛКА у пациентов группы низкого риска было отнесено к классу I с уровнем доказательности B, что свидетельствует об одинаковой эффективности и безопасности стентирования ствола ЛКА и операции КШ при риске < 22 баллов по шкале SYNTAX. У пациентов с оценкой 23–32 балла по шкале SYNTAX стентирование ствола ЛКА отнесено к классу рекомендаций IIa с уровнем доказательности B. У пациентов высокого риска (> 33 баллов по шкале SYNTAX) операция КШ является предпочтительной, а стентирование ствола ЛКА не рекомендуется (класс III, уровень доказательности B) [330].

Стентирование у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий группы низкого риска было также отнесено к классу I с уровнем доказательности B (может выполняться с одинаковой эффективностью). У пациентов с оценкой 23–32 и более 33 баллов по шкале SYNTAX стентирование ствола ЛКА отнесено к классу рекомендаций III с уровнем доказательности B, что делает операцию КШ предпочтительной у этой категории пациентов (табл. 20) [331].

Разработанная в исследовании шкала оценки риска SYNTAX в настоящее время считается единственным независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов после ЧКВ или операции КШ (рекомендации Европейского общества кардиологов 2014 г., уровень доказательности IB) [330]. Для удобства ее использования существует калькулятор SYNTAX Score Calculator.

Несмотря на свою прогностическую значимость, шкала SYNTAX не учитывает клинические особенности состояния пациента. Шкала SYNTAX II, которая учитывает такие показатели, как возраст, пол, наличие хронической обструктивной болезни легких и периферического атеросклероза, клиренс креатинина и фракцию выброса ЛЖ, в настоящее время имеет ограниченную доказательную базу.

Таким образом, выбор метода реваскуляризации у таких пациентов основывается на совместном решении кардиолога, кардиохирурга и специалиста по эндоваскулярным методам лечения.

Таблица 20. Выбор метода реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС. Адаптировано из Рекомендации Европейского общества кардиологов (2018) [331]

Поражение коронарных артерий	АКШ		ЧКВ	
	Класс и уровень доказательности			
Один или два сосуда без вовлечения проксимального сегмента ПНА	IIb	C	I	C
Однососудистое поражение с вовлечением проксимального сегмента ПНА	I	A	I	A
Двухсосудистое поражение с вовлечением проксимального сегмента ПНА	I	B	I	C
Поражение ствола ЛКА (≤ 22 баллов по шкале SYNTAX)	I	A	I	A
Поражение ствола ЛКА (23–32 балла по шкале SYNTAX)	I	A	IIa	A
Поражение ствола ЛКА (≥ 33 баллов по шкале SYNTAX)	I	A	III	B
Трехсосудистое поражение (≤ 22 баллов по шкале SYNTAX) без СД	I	A	I	A
Трехсосудистое поражение (23–32 балла по шкале SYNTAX) без СД	I	A	III	A
Трехсосудистое поражение (≤ 22 баллов по шкале SYNTAX) + СД	I	A	IIb	A
Трехсосудистое поражение (23–32 балла по шкале SYNTAX) + СД	I	A	III	A

ВЫБОР СТЕНТА ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Первым этапом в развитии чрескожных коронарных вмешательств было выполнение транслюминальной баллонной ангиопластики коронарных артерий, которая, несмотря на хорошие непосредственные результаты, имела высокую частоту осложнений (рис. 41).

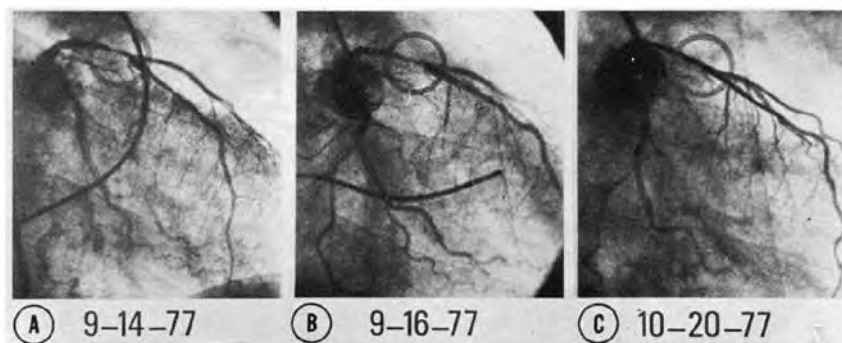


Рис. 41. Непосредственные результаты первой баллонной ангиопластики коронарных артерий [329]

Появление голометаллических стентов значительно расширило показания к проведению ЧКВ и снизило частоту осложнений после баллонной ангиопластики более чем на 30% (рис. 42).

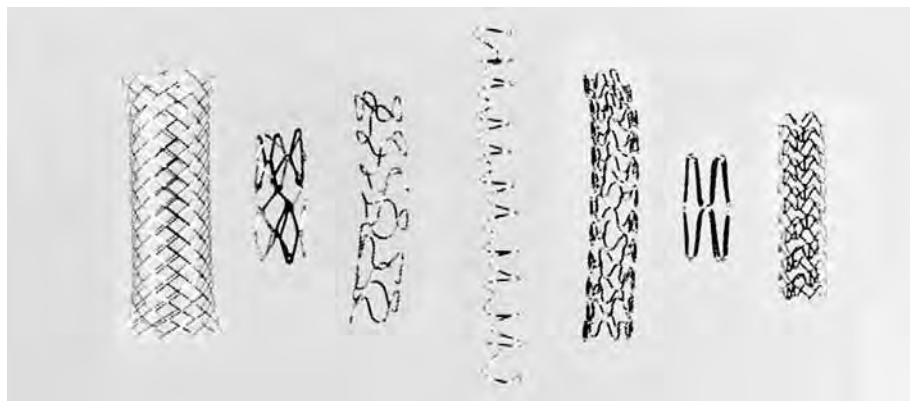


Рис. 42. Первые голометаллические стенты (слева направо): Wallstent, Palmaz-Schatz, Wiktor, Gianturco-Roubin, Cordis, AVE, Multilink. Адаптировано из [771]

Использование голометаллических стентов приводило к результатам, сопоставимым с АКШ и ОМТ по смертности и частоте инфаркта миокарда, однако частота рестенозов оставалась довольно высокой (20–30% через 6–9 мес после ЧКВ) [772].

Одним из важнейших этапов в развитии эндоваскулярной хирургии стало появление стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием, выделяющим рапамицин (Сурpher) или паклитаксел (Taxus). Применение препаратов, подавляющих пролиферацию клеток неоинтимы, позволило существенно снизить вероятность рестеноза [773, 774].

По мере накопления опыта в литературе стали появляться сообщения о поздних тромбозах стентов с лекарственным покрытием. Результаты исследования BASKETLATE (2006) значительно снизили энтузиазм относительно использования стентов с лекарственным покрытием: инфаркт миокарда или внезапная сердечная смерть в течение года после прекращения двойной антитромбоцитарной терапии были отмечены у 4,9% пациентов, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, и у 1,3% пациентов после имплантации голометаллических стентов ($p = 0,02$) [775]. Следует отметить, что в данном исследовании продолжительность ДАТТ составила 6 месяцев, однако другие наблюдения с более длительным приемом антитромбоцитарной терапии также подтвердили более высокую вероятность тромбоза стентов с лекарственным покрытием первого поколения. Таким образом, двукратное снижение вероятности рестеноза при имплантации стентов с лекарственным покрытием было достигнуто ценой существенно возросшего риска более грозного осложнения – позднего тромбоза стента [761, 776].

Высокий риск позднего и очень позднего тромбоза определялся неполной эндотелизацией стента и воспалительными реакциями сосудистой стенки, обусловленными наличием на поверхности стента полимера, обеспечивающего выделение лекарственного вещества. Дальнейшее совершенствование конструкции стентов шло по пути уменьшения толщины балок стента, что позволяло обеспечить лучшую эндотелизацию, и повышения совместимости покрытия стента с тканью сосудистой стенки [761, 776–778].

Стенты второго поколения выполнялись не из чистой стали, а из сплавов кобальт-хрома или платины-хрома, позволивших уменьшить толщину балки стента с 130–140 до 80–90 мкм при сохранении радиальной жесткости и рентгеноконтрастности стента. В качестве антипролиферативного агента эти стенты покрывались зотаролимусом (Resolute) или эверолимусом (Xience, Promus) – производными сиролимуса, а биосовместимость полимера, обеспечивающего фиксацию препарата на стенте, существенно возросла (рис. 43). В результате частота поздних и очень поздних тромбозов у стентов с лекарственным покрытием второго поколения оказалась не выше, чем у голометаллических стентов [779].

Высокая эффективность и безопасность стентов с лекарственным покрытием второго поколения определила необходимость их использования у всех групп пациентов, в том числе у пациентов с сахарным диабетом, высоким риском кровотечений и необходимостью выполнения крупных оперативных вмешательств (рекомендации Европейского общества кардиологов (2014), уровень доказательности IA) [330].






















1-е поколение			2-е поколение			Стенты с БРП
Cypher™	TAXUS Express™	TAXUS Liberte™	Resolute Integrity™	Xience V™	PROMUS Element™	SYNERGY™
						
Лекарственное покрытие						
Сиролимус		Паклитаксел		Зотаролимус	Эверолимус	
Толщина балок стента						
140 мкм (0.0055")	132 мкм (0.0052")	96 мкм (0.0038")	89 мкм (0.0035")	81 мкм (0.0032")	81 мкм (0.0032")	74 мкм (0.0029")
Платформа						
Bx Velocity™	Express™	Liberte™	Integrity™	Multilink Vision™	Element™	SYNERGY™
						
						
Материал						
Нержавеющая сталь			Кобальт-хром		Платина-хром	

Рис. 43. Сравнение различных типов интракоронарных стентов. БРП – биорастворимый полимер

Стенты с биодеградируемым лекарственным полимером. Дальнейшее развитие интракоронарных стентов идет по пути разработки стентов с биорастворимым полимерным покрытием (Biomatrix, Orsiro, Nobori, Synergy) и полностью абсорбируемых биорастворимых сосудистых каркасов (Absorb, DESolve, Magmaris) [780, 781].

Стенты второго поколения покрыты многокомпонентными полимерами, структура которых способствует высокой биосовместимости и длительному выделению цитостатических препаратов. Однако длительное выделение лекарственного вещества замедляет процесс эндотелизации стента и затягивает процесс воспаления в сосудистой стенке, что приводит к риску возникновения поздних и очень поздних тромбозов. Использование стентов с аблюминальным биорастворимым полимерным покрытием на основе молочной кислоты приводит к снижению частоты рестеноза и тромбоза в связи с улучшением и ускорением эндотелизации. Быструю эндотелизацию обеспечивает небольшая толщина платформы стента, аблюминальное покрытие, которое улучшает доставку и снижает системную концентрацию лекарственного вещества, и биорастворимый полимер, который после

доставки лекарственного препарата полностью рассасывается и значительно уменьшает риск сохраняющегося воспаления в сосудистой стенке [780, 781].

Ускорение эндотелизации может позволить сократить длительность ДАТТ до 3 месяцев без ухудшения профиля безопасности стентов с биорастворимым полимерным покрытием [782].

Биорастворимые сосудистые каркасы. Идея разработки биорастворимых сосудистых каркасов (БСК) основана на совмещении преимуществ металлического стента с лекарственным покрытием с возможностью его полного рассасывания и в конечном счете восстановлением нормальных анатомических и физиологических свойств сосуда. Также использование полностью биорастворимых сосудистых каркасов расширяет возможности проведения различных вмешательств у пациентов в отдаленном периоде и позволяет при необходимости с меньшими рисками выполнить повторную реваскуляризацию миокарда. В настоящее время существует 2 вида БСК: биоабсорбируемые полимерные каркасы из молочной кислоты и резорбируемые стенты из магния [783].

Биодеградация обоих каркасов занимает от нескольких месяцев до 2–3 лет в зависимости от химических свойств полимера. БСК полностью растворяются в стенке сосуда, восстанавливая просвет сосуда и его вазомоторную функцию (рис. 44).

Применение БСК продемонстрировало хорошие непосредственные результаты, сопоставимые с применением стентов второго поколения с лекарственным покрытием, однако дальнейшее наблюдение выявило большую частоту позднего и очень позднего тромбоза БСК [784, 785]. В связи с этим в 2016 г. использование биорастворимых сосудистых каркасов в Европе было приостановлено до получения удовлетворительных результатов безопасности [785]. Таким образом, в настоящее время использование БСК вне научных исследований запрещено. Основной причиной высокой частоты тромбозов БСК считают его замедленную эндотелизацию, связанную с большой толщиной платформы (157 мкм) и нарушением технологии установки БСК [784, 785]. По своим механическим свойствам БСК напоминают стенты первого поколения с лекарственным покрытием: платформа БСК достаточно хрупкая и легко повреждается. Это требует тщательного определения показаний к имплантации БСК и соблюдения технологии его установки. Так, БСК нельзя использовать при стентировании сосудов диаметром более 3,5 мм, бифуркационных поражений, в том числе поражений ствола ЛКА, протяженных и кальцинированных поражений коронарных артерий. Перед установкой БСК необходимо выполнить преддилатацию места стеноза баллонным катетером, соответствующим по диаметру устанавливаемому каркасу, а затем обязательно выполнить постдилатацию каркаса. Поскольку БСК нерентгенконтрастный, контроль за качеством установки стента может осуществляться лишь с использованием ОКТ. Это делает установку БСК менее практичной, чем установку металлических стентов [784].

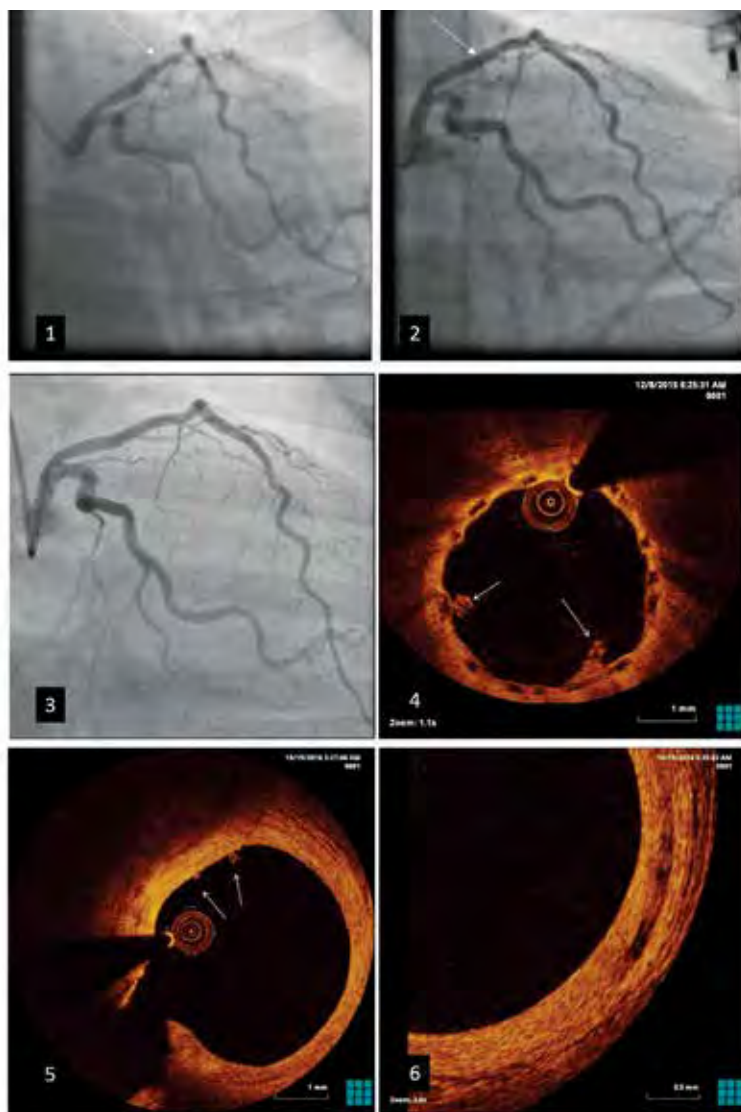


Рис. 44. 1 – АСБ на границе проксимального и среднего сегмента ПНА. 2 – результат установки биорассорвимого сосудистого каркаса. 3 – результат вмешательства через 3 года: привычный металлический каркас стента отсутствует. 4 – ОКТ через 3 года после установки БСК: определяются балки БСК и пристеночные тромбы. 5, 6 – ОКТ через 4 года после БСК: балки каркаса полностью растворились

Однако ожидаемые положительные эффекты от применения БСК и сопоставимые по эффективности первичные результаты исследований приводят к дальнейшему развитию технологий БСК.

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Основные этапы выполнения ЧКВ включают выбор и обеспечение доступа, выбор и установку направляющего катетера, проведение интракоронарного проводника за место поражения, подготовку зоны поражения, проведение и установку стента и оптимизацию результатов ЧКВ.

Локализация, протяженность и характер поражения коронарных артерий определяют различные технические аспекты стентирования коронарных артерий, а также непосредственные и отдаленные результаты ЧКВ.

Все поражения коронарных артерий можно разделить на следующие группы.

1. Устьевые поражения коронарных артерий – поражения устья ПКА и устья ствола ЛКА. АСБ с локализацией в устье ПНА, ОА и их ветвей относят к бифуркационным поражениям. Особенностью этих поражений являются их относительная ригидность и склонность к потере просвета после дилатации в связи с большим содержанием эластических волокон в стенке устья коронарной артерии. Важно дифференцировать атеросклеротическое поражение устья коронарной артерии от часто возникающего спазма коронарной артерии. Спазм может быть выражен значительно, вплоть до нарушения оттока контрастного вещества из сосуда из-за заклинивания катетера (аналогично таковому при стенозе устья коронарной артерии). Для выявления стеноза устья при выполнении диагностической КАГ необходимо интракоронарное введение 250–500 мкг нитроглицерина и выполнение серии полуселективных съемок. Катетер при этом располагается на отдалении от устья, не вызывает спазм сосуда, не нарушает отток контрастного препарата из сосуда и не перекрывает поражение из-за глубокой интубации, что позволяет оценить весь проксимальный сегмент артерии (рис. 45).

2. Бифуркационные поражения коронарных артерий – поражения коронарной артерии в месте отхождения ветви. Бифуркационные поражения коронарных артерий составляют 10–15% всех ЧКВ [786–788]. К бифуркационным поражениям относятся стенозы дистального отдела ствола ЛКА (бифуркация ствол ЛКА – ПНА – ОА), бифуркации ПНА – ДА, ОА – АТК и зона креста в ПКА (ЗНА – ЗБА). Наиболее точное анатомическое описание бифуркационных стенозов отражено в классификации А. Medina, которая учитывает 3 компонента: вовлечение проксимального сегмента основной ветви, дистального сегмента основной ветви и боковой ветви. Наличие или отсутствие стеноза обозначается по бинарной системе (1 – если поражение присутствует, 0 – если отсутствует). Таким образом, поражение основного русла без вовлечения боковой ветви обозначается как 1,1,0, а вовлечение всех сегментов

обозначается как 1,1,1 (рис. 46). ЧКВ при бифуркационных поражениях зависит от таких факторов, как морфология АСБ, ее объем, расположение и угол бифуркации. Все эти факторы определяют стратегию ЧКВ и, в частности, тип стентирования (провизорное стентирование с установкой одного стента или установку двух стентов при Т-стентировании, Crush- и Culotte-стентировании).

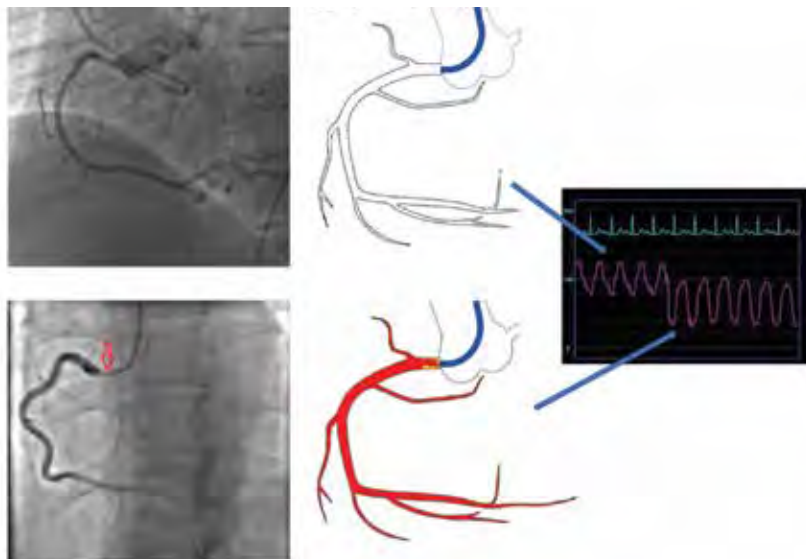


Рис. 45. Полуselectивная съёмка устья ПКА и заклинивание катетера при спазме или поражении устья ПКА. Кривая давления отражает перекрытие кровотока в артерии катетером



Рис. 46. Классификация бифуркационных поражений Medina

3. Хронические тотальные окклюзии (ХТО) коронарных артерий – поражения с окклюзией сосуда и полным отсутствием антеградного кровотока в течение > 3 месяцев [789, 790]. ХТО встречаются у 25% пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и являются независимым предиктором неполной ревазуляризации. Наличие у пациента ХТО коронарной артерии является независимым предиктором неполной ревазуляризации и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Реканализация ХТО показана при наличии жизнеспособного миокарда в бассейне окклюзированной артерии и клиники стенокардии или ее эквивалента, неподдающейся медикаментозной коррекции (рекомендации Европейского общества кардиологов (2014), уровень доказательности IIa). Важной составляющей успешной реканализации ХТО является определение всех возможных вариантов реканализации на основании тщательной анатомической оценки поражения, которая наилучшим образом отражена в шкале J-СТО. Шкала учитывает особенности строения проксимальной и дистальной покрышки окклюзии, наличие или отсутствие боковых ветвей и угол их отхождения, степень развития коллатерального кровотока, выраженность кальциноза коронарных артерий. Согласно этой шкале ХТО присваивается балл от 0 до 3 и более в зависимости от степени сложности реканализации (табл. 21, рис. 47).

Перечисленные анатомические особенности ХТО определяют тактику ее реканализации (например, необходимость использования специфических проводников и микрокатетеров, необходимость дополнительного радиального или феморального доступа, переход от антеградной реканализации ХТО к ретроградной).

4. Кальцинированные поражения коронарных артерий. Выраженный кальциноз коронарных артерий требует тщательной подготовки поражения перед имплантацией стента. В отличие от устьевых поражений, при которых ригидность АСБ определяется большим содержанием эластических волокон в стенке артерии, потеря просвета после баллонной ангиопластики при кальцинированных поражениях не может быть устранена установкой стента, поскольку радиальной силы и жесткости стента недостаточно, чтобы расправить просвет внутри кальцинированной АСБ. Ригидность и хрупкость стенки сосуда при выраженном кальцинозе повышает риск таких осложнений вмешательства, как диссекция и перфорация коронарной артерии, а неполное и асимметричное раскрытие стента с его мальаппозицией при недостаточной подготовке поражения увеличивает частоту рестеноза. В связи с этим при выраженном кальцинозе коронарных артерий необходимо использование дополнительных методов подготовки АСБ (ротационная атерэктомия) [791].

5. Поражение незащищенного ствола левой коронарной артерии [792–794]. Поражение ствола ЛКА встречается у 4–6% пациентов, которым выполняется коронарография, и у 30% пациентов, направленных на операцию коронарного шунтирования (КШ). Изолированное поражение ствола ЛКА встречается лишь у 6–9% пациентов; в большинстве случаев поражение ствола ЛКА сочетается

Таблица 21. Шкала J-СТО

	Параметр	Вариант
	<p>Форма покрышки</p> <p>Наличие в проксимальной покрышке окклюзии направления тока контраста в большинстве случаев указывает на направление истинного хода. Плоская покрышка бляшки затрудняет поиск входа в окклюзию</p>	<p>Заостренная: 0 Плоская: 1</p>
	<p>Кальциноз</p> <p>Кальциноз любой степени выраженности усложняет реканализацию ХТО</p>	<p>Нет: 0 Да: 1</p>
	<p>Извитость (угол между сегментами >45°)</p> <p>Наличие выраженной извитости коронарной артерии затрудняет поиск истинного просвета сосуда и повышает риск перфорации артерии</p>	<p>Нет: 0 Да: 1</p>
	<p>Протяженность окклюзии</p> <p>Протяженные окклюзии > 20 мм хуже поддаются реканализации. Истинную протяженность сегмента ХТО следует оценивать после получения качественных изображений коллатерального кровотока</p>	<p><20 мм: 0 >20 мм: 1</p>
<p>Повторная реканализация</p> <p>Дополнительный балл начисляется за неудачную попытку реканализации окклюзии в анамнезе</p>		<p>Нет: 0 Да: 1</p>
<p>Сумма баллов позволяет оценить степень сложности реканализации: 0 – низкая, 1 – средняя, 2 – высокая, ≥3 – крайне высокая</p>		

с поражением других коронарных артерий. Поражение ствола ЛКА сочетает в себе особенности устьевых и бифуркационных стенозов. В большинстве случаев (40–95%) АСБ распространяется с терминального отдела ствола ЛКА на устье ПНА и ОА со стороны боковой стенки сосуда без вовлечения разделителя потоков.

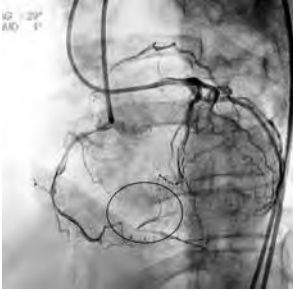


Рис. 47. Пример использования шкалы J-СТО. Окклюзия ЛКА (билатеральное контрастирование): заостренная покрышка – 0 баллов, отсутствие кальциноза – 0 баллов, извитость артерии – 1 балл, длина окклюзии > 20 мм – 1 балл, отсутствие предыдущих попыток реваскуляризации – 0 баллов. Сумма баллов – 2, сложность реканализации средняя

Наличие поражения ствола ЛКА, как изолированного, так и в сочетании с поражением других коронарных артерий, существенно повышает риск жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий. Основной угрозой после стентирования ствола ЛКА является возникновение тромбоза стентированного участка, поскольку его наиболее вероятным клиническим проявлением будет не развитие инфаркта миокарда, а смерть пациента. Одной из наиболее частых причин тромбоза стента является мальаппозиция стента или неполное покрытие АСБ. В связи с этим важным этапом ЧКВ является оптимизация результатов стентирования ствола ЛКА с использованием дополнительных методов визуализации (ВСУЗИ, ОКТ).

Выбор доступа для ЧКВ. В настоящее время большинство ЧКВ выполняются трансрадиальным доступом. Использование феморального доступа необходимо для обеспечения хорошей поддержки при анатомических особенностях строения аорты, не позволяющих осуществить оптимальную установку направляющего катетера в устье коронарной артерии трансрадиальным доступом. При реканализации ХТО для визуализации дистального русла окклюзированной артерии, определения местоположения проводника и ретроградной реканализации может потребоваться использование дополнительного радиального или феморального доступа.

Выбор направляющего катетера. Выбор направляющего катетера является одним из ключевых этапов при выполнении ЧКВ. Направляющий катетер обеспечивает поддержку для доставки устройств к месту поражения. неподходящие форма или размер направляющего катетера могут приводить к повреждению устья коронарной артерии или к затруднению проведения интракоронарного проводника (при выраженной извитости коронарных артерий и ХТО), баллонных катетеров и стентов. Замена направляющего катетера после начала вмешательства требует повторного проведения интракоронарного проводника, что повышает риск диссекции коронарной артерии и потери ее истинного просвета, особенно после выполнения преддилатации места стеноза (рис. 48).

Выбор и проведение интракоронарного проводника. Особенности использования различных типов интракоронарных проводников при реканализации ХТО. Выбор интракоронарного проводника зависит от типа поражения коронарной артерии.

Условно интракоронарные проводники можно разделить на стандартные (использующиеся при большинстве стенозов) и реканализационные (для реканализации ХТО). К стандартным интракоронарным проводникам относятся гидрофильные проводники с мягким кончиком (Whisper LS, PT2LS, PT2MS, Choice PT, BMW, Fielder, Sion, Pilot 50). Их применение безопасно в большинстве случаев поражений коронарных артерий. Также эти проводники применяются для прохождения тела окклюзии при антеградной реканализации и при ретроградной реканализации ХТО. При использовании проводников с дополнительным полимерным гидрофильным покрытием (PT2) имеется риск субинтимального прохождения проводника, поэтому при АСБ с надрывом капсулы и при диссекциях предпочтение отдается менее гидрофильным проводникам (BMW, Fielder).

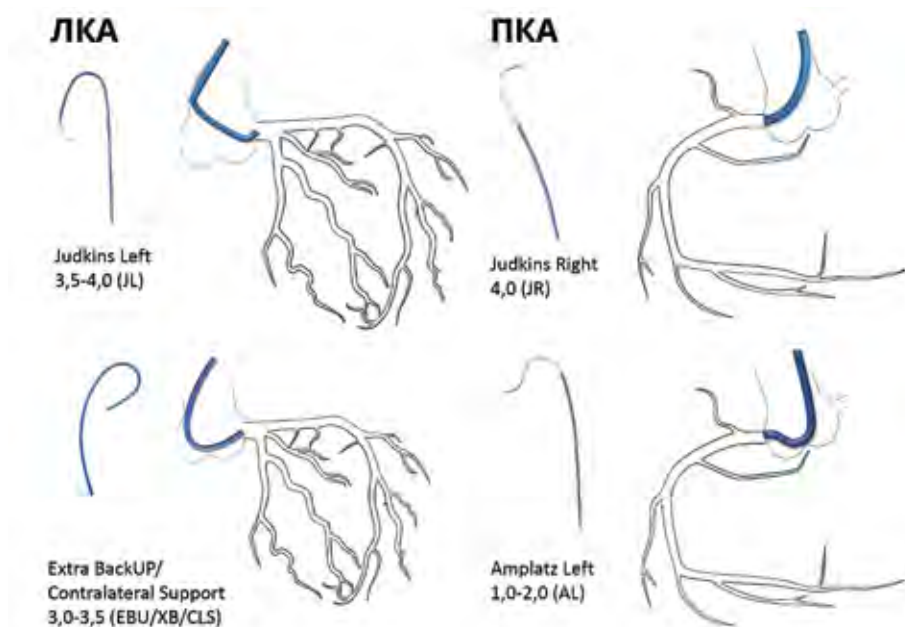


Рис. 48. Выбор направляющего катетера для проведения ЧКВ

К реканализационным проводникам относятся различные типы интракоронарных проводников с жестким кончиком, которые применяются для пенетрации проксимальной и дистальной покрышки ХТО (гидрофобные проводники Miracle 3, 6, 9, 12, Conquest Pro, гидрофильные проводники Progress 80, 120, 140, 200, Pilot 150, 200, управляемые проводники Gaia). Эти проводники требуют осторожной работы, поскольку легко могут привести к перфорации коронарной артерии.

Реканализация ХТО требует использования нескольких типов интракоронарных проводников. Безопасная замена проводников осуществляется с использованием различных микрокатетеров (Corsair, Finecross, Tornus). Микрокатетер представляет собой гибкую полую трубку толщиной около 0,8 мм (1,8–2,4 Fr). Микрокатетеры обязательно используются при ретроградной реканализации ХТО для снижения риска травмирования коллатералей и при антеградной реканализации для смены интракоронарного проводника (рис. 49).

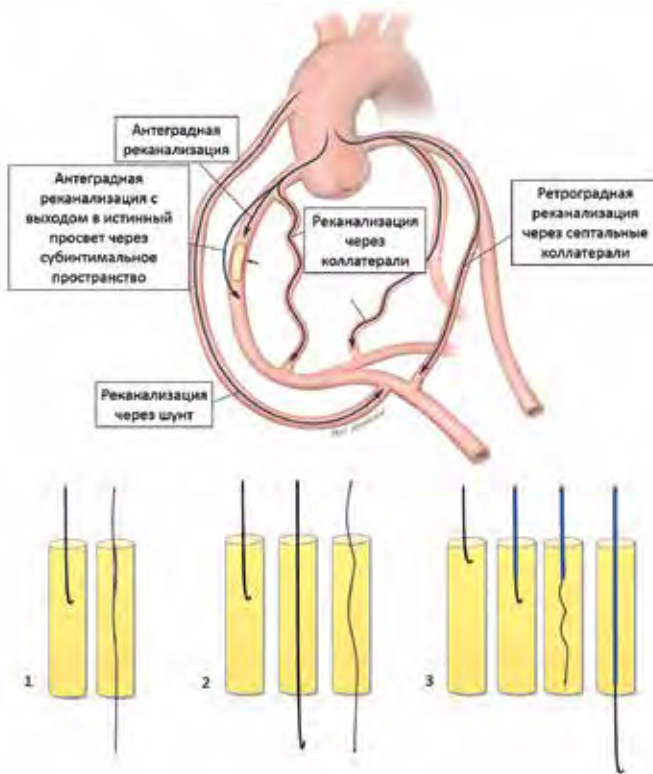


Рис. 49. Реканализация ХТО. Адаптировано из [624]. 1 – использование жесткого проводника для прохождения жесткой покрышки бляшки с последующей его заменой на стандартный проводник; 2 – прохождение окклюзии жестким проводником на всем протяжении с последующей заменой на стандартный проводник; 3 – замена проводников с использованием микрокатетера

Интракоронарный проводник проводится за место стеноза в дистальные сегменты коронарной артерии и обеспечивает доставку различного инструментария

в просвет сосуда. Поэтому важно, чтобы интракоронарный проводник находился в коронарной артерии на протяжении всего времени ЧКВ во избежание потери истинного просвета сосуда. При реканализации ХТО обязательной целью является доставка проводника в истинный просвет сосуда, поскольку субинтимальное положение проводника и отсутствие антеградного кровотока в дистальном русле делает невозможным стентирование коронарной артерии.

Также стоит обращать внимание на положение дистального кончика проводника: при его нахождении в мелких ветвях повышается риск дистальной перфорации коронарной артерии.

Подготовка зоны поражения. Ротационная атерэктомия. В большинстве случаев перед стентированием коронарных артерий выполняется преддилатация места стеноза/окклюзии. Диаметр и длина баллонного катетера для преддилатации подбирается в зависимости от диаметра сосуда, минимального диаметра просвета в месте стеноза и протяженности поражения. Преддилатация выполняется на всем протяжении АСБ рядом раздуваний баллонного катетера давлением около 12–18 атмосфер, длительностью до 20 сек.

Преддилатация боковой ветви при бифуркационных поражениях необходима в случае, если имеется риск ее окклюзии при установке стента. Если риск окклюзии боковой ветви в связи со смещением АСБ низкий, то следует избегать преддилатации, поскольку при повторном проведении интракоронарного проводника через травмированное устье боковой ветви увеличивается риск ее диссекции.

В случае ХТО или субтотальных стенозов коронарных артерий проведение баллонного катетера к месту стеноза может быть затруднено, в связи с чем используют баллонные катетеры небольшого диаметра (1,2–1,5 мм) с постепенным увеличением их размера. При неудовлетворительном результате преддилатации (доставка стента к месту стеноза затруднена) возможно проведение дополнительных дилатаций с использованием баллонных катетеров большего диаметра или режущих баллонных катетеров.

При выраженном кальцинозе коронарных артерий результат преддилатации может быть недостаточным для установки стента. В некоторых случаях доставка баллонных катетеров малого диаметра может быть также затруднена. В таких ситуациях необходимо применение ротационной атерэктомии.

Ротационная атерэктомия – метод подготовки АСБ, который позволяет разрушать кальцинированные бляшки, уменьшает объем АСБ и создает условия для адекватного раскрытия стента [791, 795]. Ротационная атерэктомия выполняется с использованием бура с алмазным напылением (рис. 50).

Размеры бура варьируются от 1,25 до 2,5 мм. Доставка бура для ротационной атерэктомии осуществляется по специальному проводнику (Rotawire), который тоньше стандартного и имеет длину 330 см. Ротаблация осуществляется серией поступательных движений бура в толщу АСБ на скорости 160–180 тысяч оборотов

в минуту. Мелкие частицы кальцинированной АСБ после выполнения ротационной атерэктомии самостоятельно элиминируются из коронарного русла. Для предотвращения феномена slow-reflow (замедление антеградного кровотока) или no-reflow (полное отсутствие антеградного кровотока) система доставки бура постоянно промывается физиологическим раствором с гепарином и нитроглицерином.



Рис. 50. Система для ротационной атерэктомии. А – адвансер (устройство доставки бура); Б – консоль; В – педаль; Г – бур с алмазным напылением

Ротабляция применяется не только при выраженном кальцинозе коронарных артерий. К дополнительным показаниям к проведению ротабляции можно отнести устьевые поражения коронарных артерий (при выраженной ригидности и большом объеме бляшки), а также при бифуркационных поражениях, когда высок риск смещения бляшки и окклюзии крупной боковой ветви.

Таким образом, применение ротационной атерэктомии позволяет модифицировать структуру бляшки и увеличить просвет сосуда (рис. 51).

К наиболее серьезным осложнениям ротационной атерэктомии относятся перфорация коронарной артерии и заклинивание бура в кальцинированной АСБ. В большинстве случаев эти осложнения связаны с неправильно подобранным размером бура и с агрессивной тактикой высверливания стеноза. Ротационную атерэктомию не следует выполнять в случае диссекции коронарных артерий. С осторожностью возможно проведение ротационной атерэктомии у пациентов с острым коронарным синдромом и после стентирования коронарных артерий.

При протяженных поражениях коронарных артерий с их выраженной извитостью доставка стента к месту стеноза может быть затруднена даже при хорошей подготовке места стеноза. В таких ситуациях возможно использование специальных интракоронарных проводников с усиленной поддержкой (Whisper ExtraSupport, GrandSlam), телескопических устройств (Guidezilla, Guideliner) и техники глубокого проведения интракоронарного проводника.

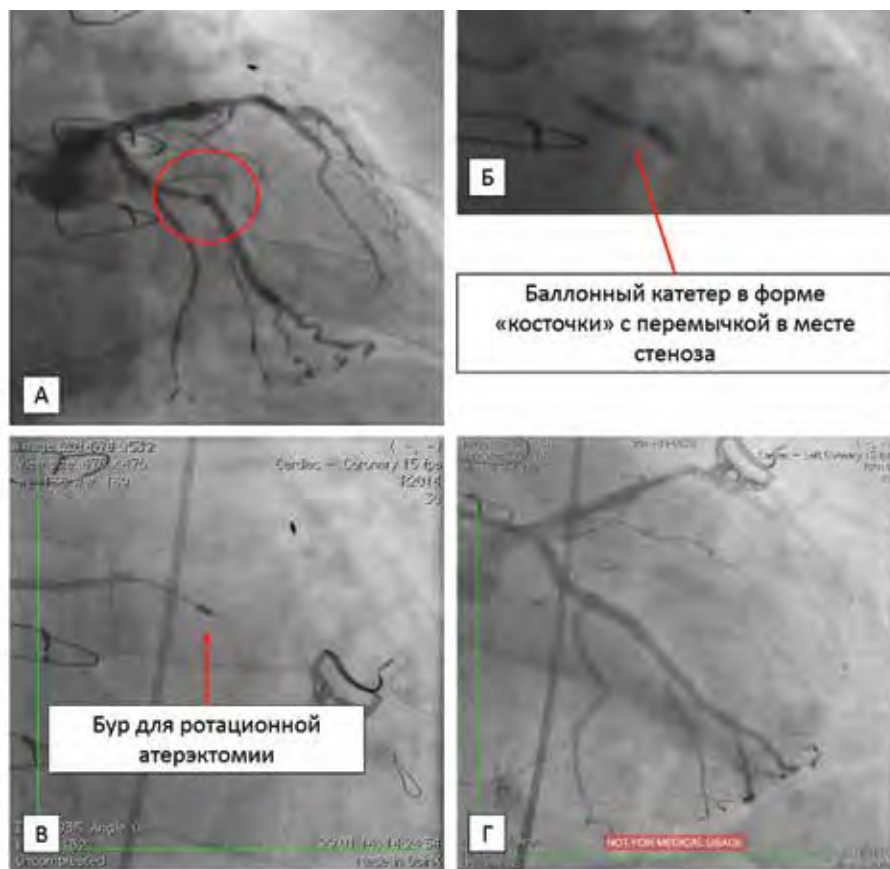


Рис. 51. Использование ротационной атерэктомии. А – на коронарографии в средней трети огибающей артерии – субтотальный кальцинированный стеноз. Б – многочисленные попытки сделать преддилатацию стеноза не увенчались успехом (баллонный катетер приобретал характерную форму косточки с перемычкой в месте стеноза); В – применение ротационной атерэктомии (на ангиограмме визуализируется рентгенконтрастный бур с алмазным напылением); Г – результат стентирования огибающей артерии

Телескопические устройства представляют собой полый удлиняющий катетер диаметром 5 Fr на стальном shafte (длина катетера 25 см), который самостоятельно или по раздутому в сосуде баллонному катетеру подводится максимально близко к месту стеноза и обеспечивает отличную поддержку для доставки стента [796]. Телескопические устройства могут быть использованы с большинством коронарных стентов (рис. 52).

Техника глубокого проведения проводника основана на проведении мягкого гидрофильного интракоронарного проводника в полость левого или правого желудочка через анастомозы между коронарными артериями и полостью сердца [797]. При этом мягкая часть проводника выводится за пределы коронарной артерии, что обеспечивает хорошую и безопасную поддержку для доставки к месту стеноза баллонных катетеров и стентов. Техника осуществляется при помощи быстрого вращения проводника с его мягким продвижением. Глубокое проведение интракоронарного проводника нельзя выполнять с использованием жестких интракоронарных проводников в связи с высоким риском дистальной перфорации артерии (рис. 53).

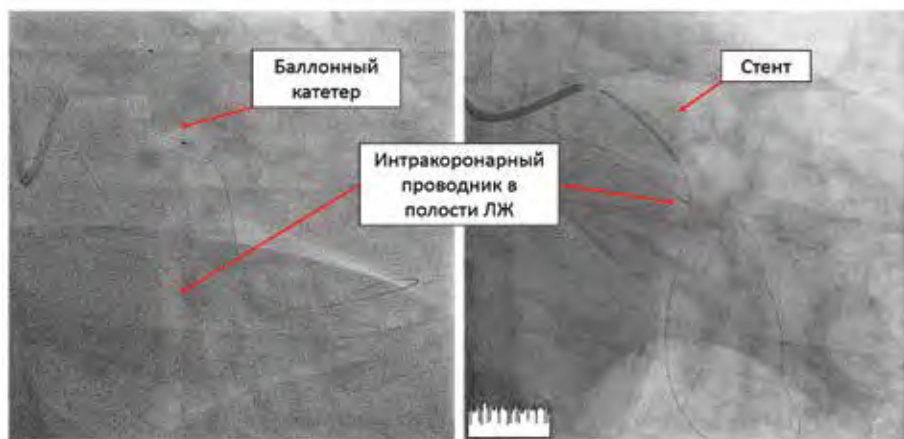


Рис. 53. Техника глубокого проведения интракоронарного проводника

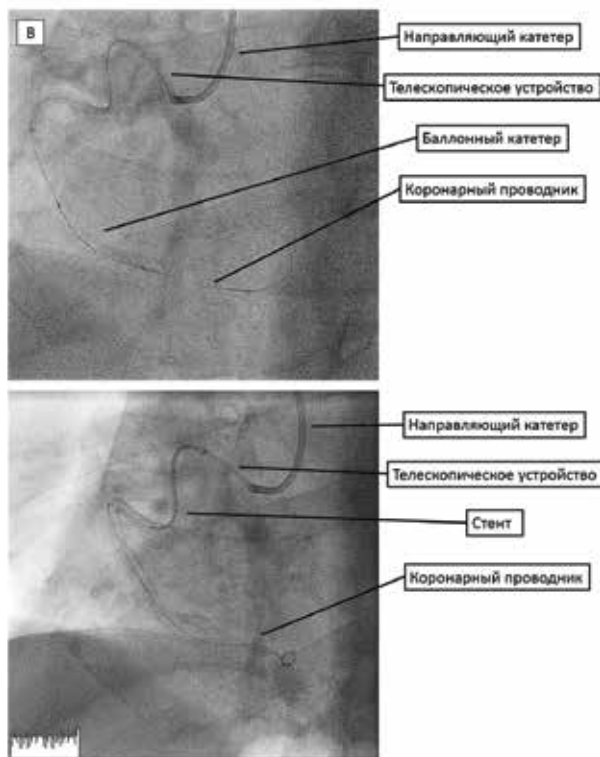
ИМПЛАНТАЦИЯ ИНТРАКОРОНАРНОГО СТЕНТА

Установка стента осуществляется с полным покрытием АСБ от здорового дистального до здорового проксимального сегмента. Подбор размера стента осуществляется в зависимости от выбранной техники стентирования и референсного диаметра сосуда. В настоящее время размерная линейка стентов варьирует от 2,5 до 5,0 мм в диаметре и от 8 до 48 мм по длине. Ангиографическими ориентирами для определения длины стента могут служить длина баллонного катетера (расстояние между рентгенконтрастными метками) или длина рентгенконтрастного кончика проводника (используется как ориентир, как правило, при прямом стентировании без предварительной баллонной дилатации).

При протяженных поражениях коронарных артерий возможно выполнение последовательной установки стентов, начиная с дистального сегмента артерии. При этом стенты устанавливаются стык в стык с обязательным минимальным нахле-



Рис. 52. Использование телескопических устройств для доставки баллонных катетеров и стентов к месту стеноза. А. Телескопическое устройство: 1 – стальной shaft (120 см), 2 – проксимальный конец катетера из нержавеющей стали с полимерным покрытием, 3 – проксимальный маркер металлического каркаса кия бифуркации (карины), 4 – гидрофильное покрытие, 5 – дистальный маркер и атравматичный кончик катетера. Б. Принцип использования телескопического устройства. Недостаточная поддержка направляющего катетера за счет его некоаксиального расположения затрудняет доставку инструментария к месту стеноза. Телескопическое устройство подводится максимально близко к месту стеноза, что облегчает проведение баллонного катетера и установку стентов. В. Пример использования телескопического устройства при выраженной извитости коронарных артерий



стом. Слишком длинное перекрытие стентов или наличие промежутков между стентами значительно увеличивают риск краевого рестеноза.

При стентировании устьевых поражений наиболее важным этапом является позиционирование стента. Неправильное позиционирование может привести к слишком сильной протрузии стента в аорту или к неполному покрытию устьевого стеноза. Для точного позиционирования необходимо сделать ряд полипозиционных съемок с применением проекций, которые позволяют четко визуализировать устье артерии. После установки стента обязательно выполнение его постдилатации для полного расправления в устье (рис. 54).

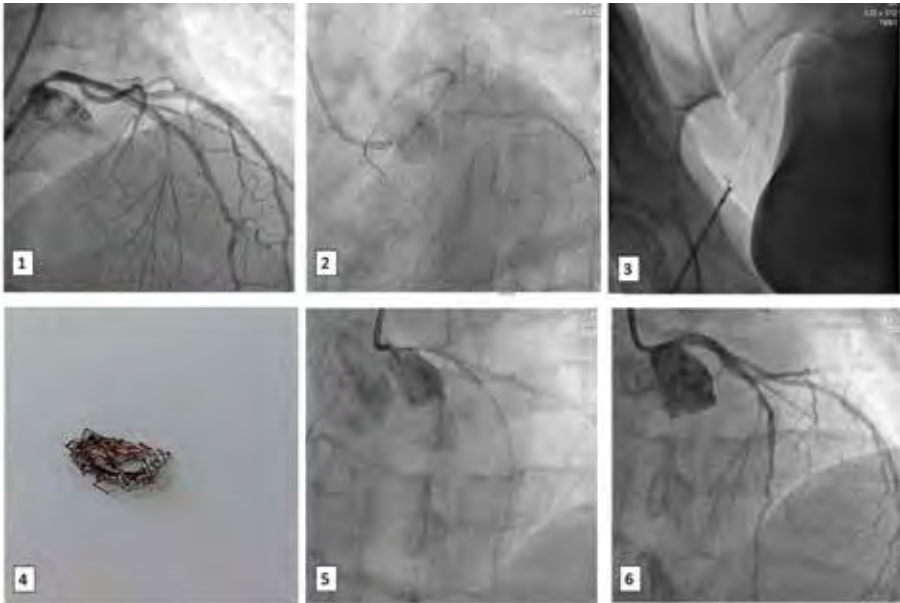


Рис. 54. Позиционирование стента при устьевых поражениях коронарных артерий. На коронарографии пациента с клиникой стенокардии выявлен 70% стеноз устья ствола левой коронарной артерии (1). При позиционировании стента произошла его дислокация в аорту (2), что потребовало удаления дислоцированного стента (3,4). Далее в ствол левой коронарной артерии с переходом на переднюю нисходящую артерию установлен стент (5,6) с хорошим ангиографическим результатом: стент полностью покрывает атеросклеротическую бляшку в стволе, протрузия в аорту отсутствует

При выполнении повторных вмешательств у пациентов после стентирования устья коронарной артерии имеется риск продольной деформации стента при манипуляциях катетером. Также деформация стента в устье может возникнуть в случае

проведения интракоронарного проводника через ячейку стента и попытке проведения через стент баллонного катетера.

Бифуркационное стентирование имеет ряд особенностей. Стратегия стентирования зависит от объема и расположения АСБ, степени вовлечения боковой ветви, диаметра боковой ветви и угла бифуркации. Наилучшим вариантом стентирования считается провизорное стентирование, когда стеноз покрывается одним стентом.

После установки стента дальнейшая тактика зависит от наличия или отсутствия компромата боковой ветви. В случае если после дилатации боковой ветви в ней имеется диссекция или стеноз более 5 мм, а диаметр боковой ветви превышает 2,5 мм, она может быть стентирована. Если угол отхождения боковой ветви равен или близок к 90 градусам, то выполняется Т-стентирование или ТАР-стентирование (Т-стентирование с протрузией). Минусом данной техники стентирования является риск неполного покрытия устья боковой ветви или, наоборот, слишком сильная протрузия стента в основное русло при его неправильном позиционировании. После установки стента в боковую ветвь обязательно выполняется одновременное раздувание двух баллонов (kissing-баллонирование) для формирования металлической карины.

В ситуациях, когда угол бифуркации менее 70 градусов, технически обоснованной является стратегия установки двух стентов. Если бифуркация представлена сосудами одинакового диаметра, выполняют стентирование по технике Culotte. Такое стентирование предполагает установку двух стентов с нахлестом в проксимальной трети. Первым этапом устанавливается стент из проксимального сегмента основного сосуда в боковую ветвь. Затем через раздутую ячейку стента в основной сосуд с полным перекрытием предыдущего стента устанавливается второй стент. Так же как и при Т-стентировании, финальным этапом является kissing-баллонирование. Такая техника стентирования позволяет полностью покрыть АСБ, однако два слоя ячеек стента в проксимальном сегменте сосуда могут увеличивать время эндотелизации.

Если диаметр боковой ветви меньше диаметра основного сосуда, возможно выполнение Crush-стентирования. При этом стент из боковой ветви устанавливается с протрузией в основную ветвь, а затем проксимальные ячейки стента прижимаются к боковой стенке сосуда и покрываются стентом в основном русле. Завершается стентирование kissing-баллонированием (рис. 55).

Выбор диаметра стента при бифуркационном стентировании должен осуществляться с учетом способности платформы стента к растяжению. При перерастяжении стент теряет свою радиальную силу, а уменьшение площади соприкосновения балок стента с сосудистой стенкой ухудшает доставку лекарственного препарата. Кроме этого, увеличивается риск мальаппозиции стента. Стентирование ствола ЛКА выполняется по принципам стентирования устьевых и бифуркационных поражений коронарных артерий.

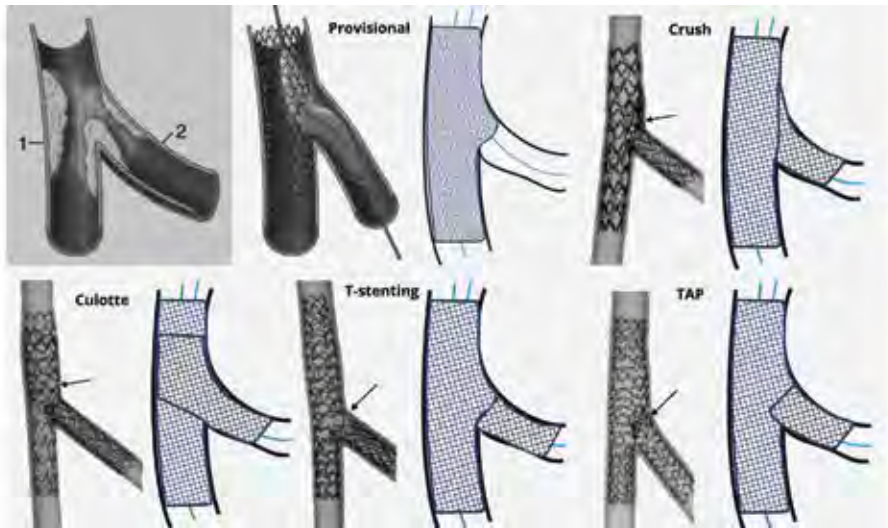


Рис. 55. Техники бифуркационного стентирования. 1 – основной сосуд, 2 – боковая ветвь

Оптимизация результатов ЧКВ. В большинстве случаев после установки стента требуется его постдилатация высоким давлением (от 18 атм). Постдилатация высоким давлением позволяет минимизировать риск мальаппозиции и неполного раскрытия стента. В сложных клинических ситуациях, когда результатов ангиографии недостаточно для полной оценки результатов стентирования, показано использование ВСУЗИ и ОКТ [798, 799].

ОСЛОЖНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Частота осложнений ЧКВ невысокая и варьируется от 1 до 5% всех вмешательств [800]. Условно осложнения ЧКВ можно разделить на осложнения места доступа, нарушения ритма сердца, специфические осложнения вмешательства и осложнения, связанные с поражением других органов и систем (табл. 22).

Перфорация коронарных артерий. Перфорация коронарных артерий – редкое жизнеугрожающее осложнение ЧКВ [800]. Исход перфорации зависит от ее типа (классификация Ellis) (рис. 56).

Таблица 22. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств

Тип осложнения, частота возникновения	Этиология и факторы риска	Профилактика и лечение
Специфические осложнения вмешательств		
Перфорация/ разрыв коронарной артерии (0,1–0,5%)	<ul style="list-style-type: none"> – Стентирование кальцинированных поражений коронарных артерий без хорошей подготовки АСБ – Дилатация высоким давлением баллонного катетера, превышающего по диаметру размер сосуда – Использование гидрофильных проводников с полимерным покрытием – Неосторожное использование жестких интракоронарных проводников – Предилатация ХТО без уточнения достоверного положения проводника – Использование ротационной атерэктомии при выраженной извитости коронарных артерий/ при неправильно подобранном размере бура 	<ul style="list-style-type: none"> – Разрыв сосуда: длительное раздувание баллонного катетера в месте перфорации, установка стент-графта, экстренное КШ – Дистальная перфорация: длительное раздувание баллонного катетера проксимальнее места перфорации, эмболизация дистального сегмента артерии микроспиралями – Для предотвращения дистальной перфорации важно следить за положением дистального кончика проводника или располагать его петель в дистальном сегменте коронарной артерии
Острый тромбоз стента (<1%)	<ul style="list-style-type: none"> – Мальаппозиция, неполное раскрытие и деформация стента – Отсутствие контроля за антикоагуляцией (недостаточное введение гепарина, активированное время свертывания ниже 200 при рекомендуемом 250–300 во время ЧКВ) 	<ul style="list-style-type: none"> – Выполнение мануальной тромбозэкстракции – Внутривенное введение блокаторов IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов – Использование ВСУЗИ или ОКТ для уточнения причины тромбоза – Оптимизация результатов ЧКВ (постдилатация стента, установка дополнительного стента)

Тип осложнения, частота возникновения	Этиология и факторы риска	Профилактика и лечение
Окклюзия боковой ветви (5–20%)	<ul style="list-style-type: none"> – Стеноз устья боковой ветви – Отхождение боковой ветви в месте осложненной АСБ в основном сосуде (сдвиг АСБ) – Нахождение боковой ветви под несколькими слоями ячеек стента (при стентировании рестенозов и последовательной установке стентов) 	<ul style="list-style-type: none"> – Защита боковой ветви (проведение интракоронарного проводника в боковую ветвь перед стентированием основного сосуда)
Феномен замедления интракоронарного кровотока (slow-flow) (0,3–15%)	<ul style="list-style-type: none"> – Дистальная эмболия коронарного русла фрагментами АСБ (при ротационной атерэктомии) – Спазм дистальных сегментов коронарных артерий – Часто возникает при стентировании шунтов (до 70% случаев) 	<ul style="list-style-type: none"> – Интракоронарное введение нитроглицерина, верапамила, физиологического раствора
Диссекция коронарной артерии (1–5%)	<ul style="list-style-type: none"> – Некоаксиальное положение диагностического или направляющего катетера при устьевых поражениях коронарных артерий – Субинтимальное прохождение интракоронарного проводника при осложненных АСБ – Потеря просвета сосуда (повторное проведение интракоронарного проводника через АСБ после ее предилатации и надрыва капсулы бляшки) – Краевая диссекция при повреждении интимы за пределами установленного стента 	<ul style="list-style-type: none"> – Диссекция коронарной артерии с ее окклюзией: проведение интракоронарного проводника в истинный просвет сосуда с восстановлением кровотока в сосуде и установка стентов с полным покрытием диссекции – Краевая диссекция: установка дополнительного стента. В случае если диссекция непротяженная и отсутствует риск компрометации кровотока, дополнительных вмешательств не требуется

Тип осложнения, частота возникновения	Этиология и факторы риска	Профилактика и лечение
Деформация, дислокация и повреждение устройств (1–5%)	<ul style="list-style-type: none"> – Отрыв кончика интракоронарного проводника при реканализации ХТО с выраженным кальцинозом – Разрыв баллонного катетера при дилатации высоким давлением ригидных и кальцинированных АСБ – Заклинивание баллонного катетера/стента/бура для ротационной атерэктомии в кальцинированных коронарных артериях – Дислокация стента с системы доставки – Продольная деформация стента (как правило, в устье коронарной артерии) при манипуляциях катетером, при прохождении интракоронарного проводника через ячейку ранее установленного стента и попытке проведения баллонного катетера или стента 	<ul style="list-style-type: none"> – Использование дополнительных устройств (телескопические устройства, ловушка) для извлечения деформированных стентов – Выполнение ВСУЗИ или ОКТ для определения степени повреждения стента/сосуда – Оптимизация результатов ЧКВ
Инфаркт миокарда 4а типа (1–5%)	<ul style="list-style-type: none"> – Длительная ишемия миокарда при окклюзии артерии или боковой ветви 	<ul style="list-style-type: none"> – Изолированное повышение кардиоспецифических ферментов часто встречается при длительных и сложных вмешательствах (реканализация ХТО, выполнение ротационной атерэктомии, стентирование ствола ЛКА) – Диагноз устанавливается на основании повышения уровня кардиоспецифических ферментов и наличия изменений на ЭКГ и/или ЭхоКГ – Ведение пациентов с инфарктом миокарда 4а типа не отличается от ведения пациентов с другими формами острого коронарного синдрома

Тип осложнения, частота возникновения	Этиология и факторы риска	Профилактика и лечение
Нарушения ритма сердца		
Брадикардия, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков (1–15%)	<ul style="list-style-type: none"> – Стентирование правой коронарной артерии часто сопровождается выраженной брадикардией – Желудочковые экстрасистолы могут возникать при дилатации места стеноза в ответ на ишемию миокарда и при глубоком проведении интракоронарного проводника – Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков могут возникать при заклинивании катетера в артерии (а также в ветви синусового узла), при окклюзии артерии (особенно при тромбозе ствола ЛКА) и в ответ на введение папаверина при измерении ФРК 	<ul style="list-style-type: none"> – При выраженной брадикардии: внутривенное введение атропина, физиологического раствора – При желудочковых нарушениях ритма: дефибрилляция, устранение провоцирующих факторов
Осложнения места доступа (при феморальном доступе)		
Пульсирующая гематома (1–15%)	<ul style="list-style-type: none"> – Недостаточная компрессия места пункции 	<ul style="list-style-type: none"> – Длительная компрессия места пульсирующей гематомы под ультразвуковым контролем – При крупных гематомах – инъекция тромбина, хирургическое вмешательство
Артериовенозная фистула (0,5–1%)	<ul style="list-style-type: none"> – Слишком низкая пункция бедренной артерии 	<ul style="list-style-type: none"> – Длительная компрессия места фистулы под ультразвуковым контролем
Забрюшинная гематома (0,5–1%)	<ul style="list-style-type: none"> – Слишком высокая пункция бедренной артерии 	<ul style="list-style-type: none"> – Обеспечение адекватного гемостаза – Хирургическое ушивание бедренной артерии

Тип осложнения, частота возникновения	Этиология и факторы риска	Профилактика и лечение
Осложнения места доступа (при радиальном доступе)		
Спазм коронарной артерии (3-7%)	<ul style="list-style-type: none"> – Часто возникает у молодых пациентов, женщин, при выраженной извитости лучевых артерий, множественных попытках пункции 	<ul style="list-style-type: none"> – Сублингвальное применение нитроглицерина – Введение нитроглицерина в лучевую артерию – Использование интродьюсеров и катетеров с гидрофильным покрытием
Пульсирующая гематома (<0,5%)	<ul style="list-style-type: none"> – Множественные попытки пункции – Прием пероральных антикоагулянтов – Недостаточная компрессия места пункции 	<ul style="list-style-type: none"> – Длительная компрессия места пульсирующей гематомы под ультразвуковым контролем – При крупных гематомах – хирургическое вмешательство
Окклюзия лучевой артерии (5-30%)	<ul style="list-style-type: none"> – Небольшой диаметр лучевой артерии – Женщины, пациенты с сахарным диабетом 	<ul style="list-style-type: none"> – Введение гепарина в лучевую артерию сразу после установки интродьюсера – Соблюдение сроков выполнения гемостаза
Осложнения, связанные с поражением других органов и систем		
Контраст-индуцированная нефропатия (2-25%)	<ul style="list-style-type: none"> – Наличие хронической болезни почек с высоким клиренсом креатинина – Пожилые пациенты – Пациенты с сахарным диабетом – Большой объем использования контрастного препарата во время ЧКВ 	<ul style="list-style-type: none"> – Проведение инфузионной терапии перед и сразу после ЧКВ – Ограничение объема использованного контрастного препарата (у пациентов с нарушением функции почек объем вводимого контрастного препарата не должен превышать 4 мл/кг массы тела)

Тип осложнения, частота возникновения	Этиология и факторы риска	Профилактика и лечение
Инсульт (<0,5%)	– Пожилые пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе и наличием атеросклеротического поражения сонных артерий	– Дополнительное введение гепарина в сложных случаях – Поддержка артериального давления в пределах нормальных значений

Перфорация 1 типа лечится консервативно в 5–10% случаев, тогда как при перфорации 3 типа высок риск смерти пациента в случае, если не будет проведено экстренное вмешательство. В 3–5% случаев перфорация коронарных артерий осложняется гемоперикардом с тампонадой полости перикарда. Основными причинами перфорации являются потеря целостности сосудистой стенки в связи с ее перераздуванием или баротравмой, особенно при кальцинированных поражениях коронарных артерий, и травмой кончиком интракоронарного проводника (дистальные перфорации). Первым этапом лечения перфорации коронарной артерии является временная остановка кровотечения (раздувание баллонного катетера в месте перфорации) и восстановление гемодинамических показателей пациента. Раздувание баллонного катетера осуществляется в течение 20–30 минут с последующим ангиографическим контролем. В случае сохранения перфорации в ее месте необходима установка стент-графта. Установка стент-графта может сопровождаться техническими трудностями, поскольку стент-графты имеют большую толщину платформы и обладают меньшей гибкостью. При крайне тяжелом состоянии пациента для установки стент-графта требуется использование второго направляющего катетера.

При сохраняющейся дистальной перфорации коронарной артерии возможно выполнение ее эмболизации. Эмболизирующие спирали доставляются в дистальный сегмент перфорированной артерии с использованием микрокатетера (рис. 57).

После завершения ЧКВ рекомендуется наблюдение за пациентом в течение суток с целью исключения повторного кровотечения из места перфорации и тампонады полости перикарда.

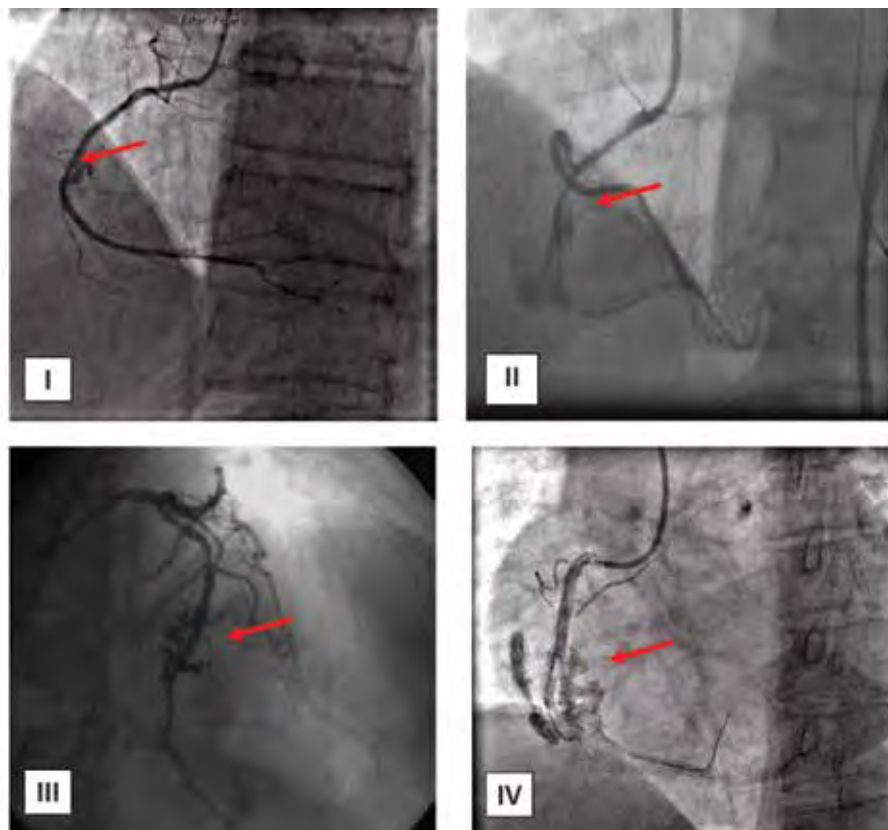


Рис. 56. Классификация перфораций по Ellis. Тип I – экстралюминальный затек без экстравазации контраста, тип II – пропитывание контрастом перикарда или миокарда, тип III – экстравазация через явную перфорацию (более 1 мм), тип IV – перфорация в анатомическую полость (камеру сердца)

Диссекция коронарных артерий. Диссекция коронарных артерий возникает вследствие разрыва интимы и капсулы АСБ и является закономерным исходом дилатации коронарных артерий. Она возникает почти у 50% пациентов сразу после баллонной ангиопластики. Также диссекция может возникнуть при реканализации ХТО, поскольку ход интракоронарного проводника в теле окклюзии может быть субинтимальным. Угрозу диссекция коронарных артерий представляет при компретации коронарного кровотока [800]. По степени тяжести диссекции разделяются на 6 типов от А до F (рис. 58).

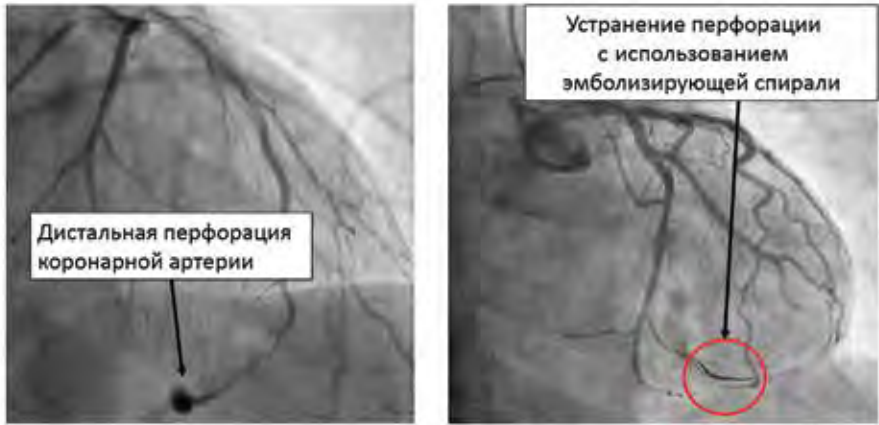


Рис. 57. Дистальная перфорация коронарной артерии и ее устранение с использованием эмболизирующей спирали [801]

Непротяженные линейные диссекции при отсутствии риска компрометации кровотока диссекции лечатся консервативно. Диссекции типа D-F требуют установки стентов для восстановления антеградного кровотока.

Тромбоз стента. По классификации академического исследовательского консорциума (ARC) выделяют тромбозы острые (возникшие в течение 24 ч после установки стента), подострые (от 24 до 30 сут), поздние (после 30 сут) и очень поздние (после 12 месяцев).

Факторами риска возникновения тромбозов являются:

- использование большого количества стентов у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий
- стентирование протяженных поражений коронарных артерий
- мальаппозиция стента
- неполное раскрытие стента
- неверное позиционирование стента с повреждением АСБ
- диссекция коронарной артерии
- дизайн используемого стента (толщина платформы и тип полимерного покрытия)
- неэффективность или преждевременное прерывание проводимой ДАТТ.

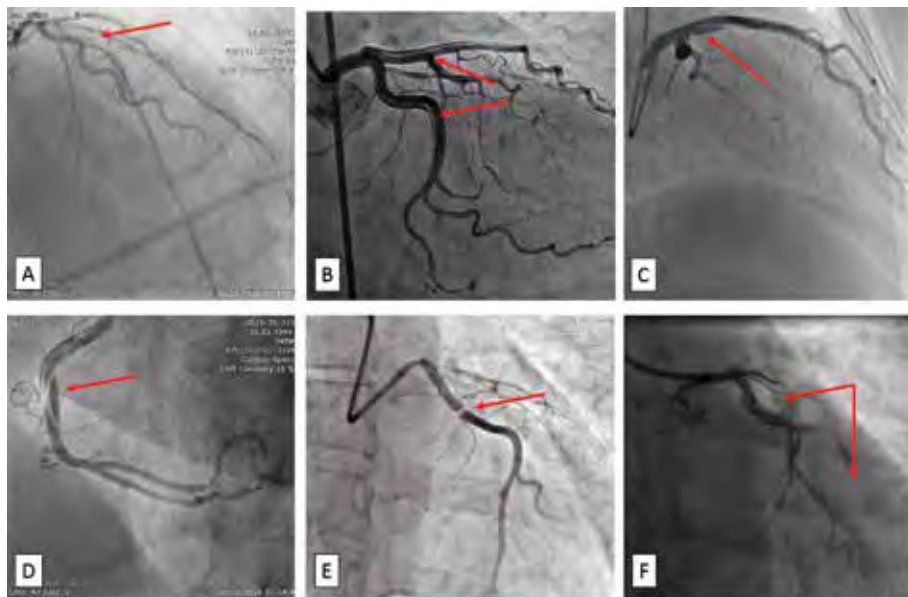


Рис. 58. Типы диссекций коронарных артерий [90–93]

Тромбоз стента во время ЧКВ возникает, как правило, при мальаппозиции, деформации или неполном раскрытии стента и при отсутствии контроля за активированным временем свертывания (АВС). Важно помнить, что длительные и сложные вмешательства требуют дополнительной антикоагуляции, а время АВС на протяжении всего вмешательства должно быть выше 250 [800].

При возникновении тромбоза стента необходимо восстановить антеградный кровоток по артерии с применением мануальной тромбозэкстракции или баллонной дилатации места тромбоза, а затем попытаться устранить причину тромбоза стента. Для уточнения состояния пораженного сегмента сосуда и определения тактики стентирования возможно выполнение ВСУЗИ или ОКТ (рис. 59).

Деформация и дислокация устройств. Деформация и дислокация устройств являются редкими осложнениями ЧКВ. Как правило, они возникают при стентировании сложных протяженных и кальцинированных поражений коронарных артерий, устьевых поражений коронарных артерий, реканализации ХТО и при стентировании ствола ЛКА. В каждом из случаев тактика вмешательства определяется оператором и зависит от его личного опыта и наличия дополнительного инструментария [801]. При продольной деформации стента необходимо выполнить его дилатацию

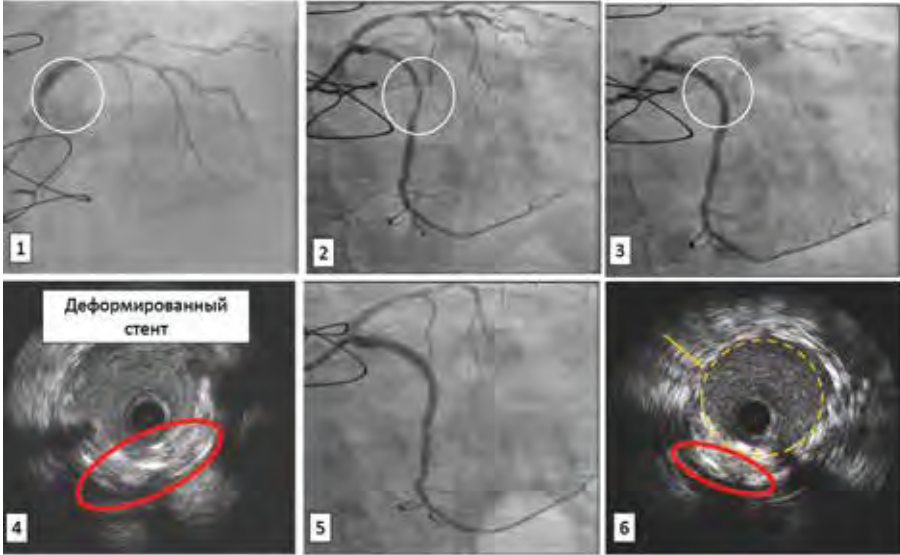


Рис. 59. Клинический случай острого тромбоза стента вследствие его мальаппозиции. Пациент был госпитализирован с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. При ангиографии выявлена тромботическая окклюзия стента в огибающей артерии, установленного в плановом порядке за 3 дня до развития инфаркта (1, 2). После стентирования места тромбоза огибающей артерии проксимальнее установленного стента отмечается просветление (диссекция? тромбоз?) (3). Для решения вопроса о дальнейшей тактике пациенту выполнено ВСУЗИ, при котором обнаружена выраженная мальаппозиция ранее установленного стента (стент не соответствовал сосуду по диаметру, балки стента не прилегали к стенке сосуда) и его деформация (интракоронарный проводник прошел через ячейки стента, и стент был деформирован во время баллонной дилатации) (4). В месте деформации стента установлен дополнительный стент. Результат ЧКВ: кровоток в артерии восстановлен, признаки диссекции и тромбоза отсутствуют (5). При контрольном ВСУЗИ стент полностью расправлен, мальаппозиция отсутствует, деформированные ячейки стента полностью покрыты и прижаты к стенке сосуда (6)

с целью прижатия деформированных балок к стенке сосуда. В случае выраженной деформации целесообразна установка второго стента для снижения риска тромбоза стента в связи с его мальаппозицией (рис. 60).

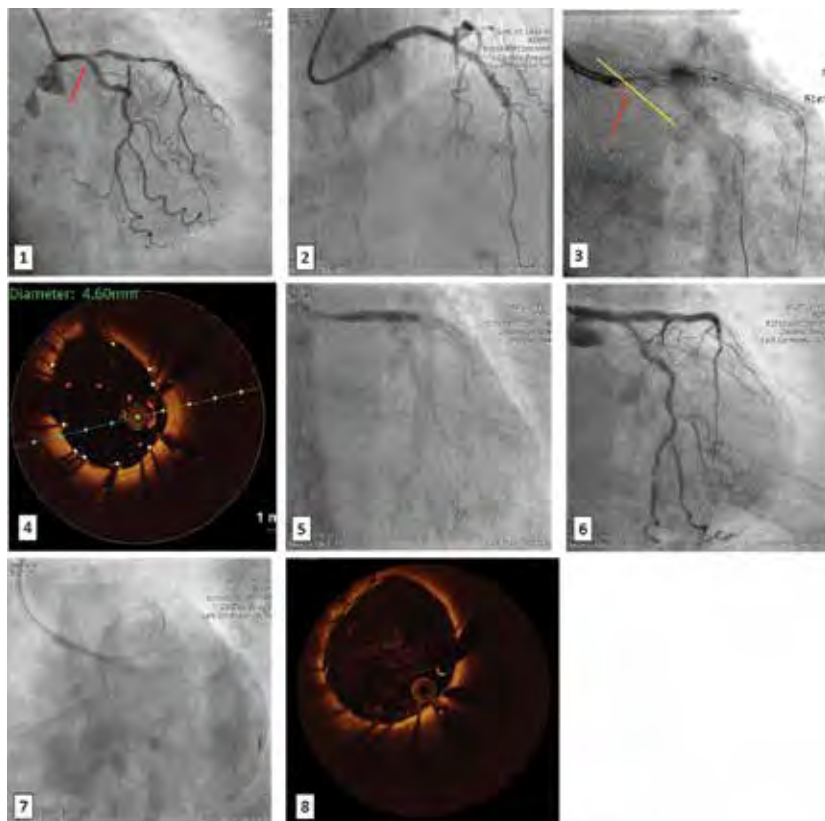


Рис. 60. Деформация стента в стволе ЛКА [635]. Пациенту со стенозом терминального отдела ствола левой коронарной артерии с переходом на устье передней нисходящей артерии выполнена баллонная ангиопластика со стентированием (1, 2). При проведении баллонного катетера в огибающую артерию для выполнения kissing-баллонирования произошла деформация стента (3), которая подтвердилась при ОКТ (красными точками отмечены неприлегающие балки стента) (4). Выполнена дилатация деформированного стента в стволе ЛКА (5, 6). При контрольной ОКТ стент полностью расправлен, балки стента хорошо прилегают к стенке сосуда (7, 8)

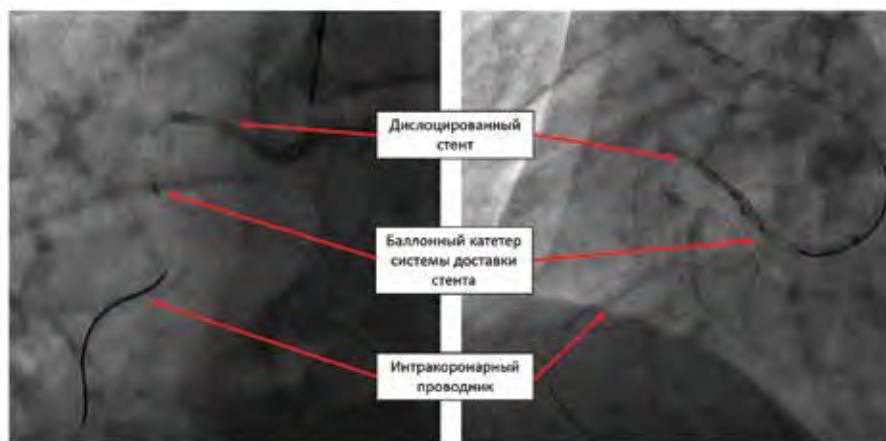
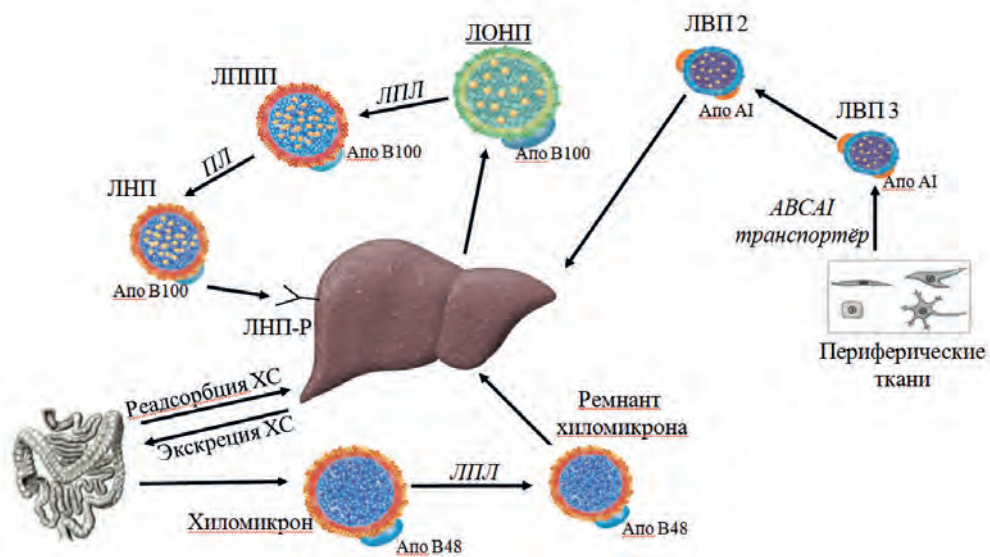


Рис. 61. Дислокация стента с системы доставки [801]



Упрощённая схема обмена липидов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СЕРГИЕНКО И. В.

Сердечно-сосудистая заболеваемость стоит на первом месте среди всех болезней как в РФ, так и во всем мире, примерно половину ССЗ составляет ИБС. Для успешной борьбы с этим заболеванием необходимо в полной мере представлять его причины и патогенез. К сожалению, чаще всего лечение ИБС начинается только с появлением клинических симптомов и, что еще более печально, направлено на устранение этих симптомов, а не на устранение причины. Но наличие АСБ малых размеров без гемодинамически значимого сужения коронарной или сонной артерии не менее, а даже более опасно, чем крупная АСБ, значимо стенозирующая просвет. Воздействовать на ИБС можно, только воздействуя на атеросклероз, причем это воздействие должно начинаться еще до клинических проявлений. Профилактика и лечение атеросклероза требуют коррекции факторов риска, основными из которых являются нарушения липидного обмена, гипертония, курение, сахарный диабет, гиподинамия. Рост АСБ провоцируется тремя основными факторами – нарушение липидного обмена, воспаление и повреждение эндотелия. До недавнего времени в арсенале врача были только препараты, воздействующие на первый фактор, однако сейчас предпринимаются попытки воздействовать и на два последних. В частности, первый опыт использования антител против ИЛ-1 β (канакинумаб) вселяет надежду на возможность появления принципиально нового класса препаратов. Кроме того, крайне оптимистично выглядят успехи в использовании терапии антисмысловыми олигонуклеотидами, а также siРНК. В частности, вторая фаза клинического исследования с препаратом инклизиран (подавляет синтез *PCSK9*) и исследования с препаратом воланесорсен (подавляет синтез апо-СIII и, соответственно, ТГ) свидетельствуют о возможности подавления синтеза ряда белков на генетическом уровне.

Однако основная проблема в лечении ИБС состоит в разрыве между научными достижениями и клинической практикой. В настоящий момент имеются препараты, которые значительно снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, вызванных атеросклерозом, но их применение оставляет желать лучшего. Например, при использовании гиполипидемических препаратов редко удается достигать целевых уровней ХС ЛНП. Не ведется борьба с факторами риска, проводится лишь симптоматическое лечение. Кроме того, зачастую необоснованно проводится эндоваскулярное лечение, которое является методом выбора у больных с ОКС, но у пациентов со стабильной стенокардией на прогноз практически не влияет. Ряд врачей видят использование ЧКВ как альтернативу медикаментозному лечению, а не как дополнительную меру.

Для успешного предупреждения манифестации атеросклероза необходимо проводить образовательные мероприятия как для врачей, так и для пациентов. При этом следует использовать как популяционную, так и индивидуальную первичную профилактику. Незначительные затраты на популяционную профилактику обернутся значительной экономией в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Четкое представление врача о механизме действия препаратов, о вреде использования препаратов без доказанной эффективности, о последних достижениях в области лечения атеросклероза позволит существенно повлиять на сердечно-сосудистую смертность.

В целом проблема профилактики и лечения атеросклероза остается крайне актуальной, и многие аспекты эффективной профилактики атеросклероза не нашли должного разрешения по сегодняшний день. Тем не менее выполнение рекомендаций и использование всех средств, уже имеющихся в арсенале врача, позволяют значительно снизить заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых болезней, в основе которых лежит атеросклеротическое поражение артериального русла.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- При оценке тяжести атеросклеротического процесса данные о стабильности АСБ не менее важны, чем данные о выраженности стенозов артерий.
- Первым проявлением ИБС может стать ИМ или коронарная смерть, поэтому лечение следует проводить в зависимости от степени риска, а не только от клинической симптоматики.
- Первичная гиперхолестеринемия с уровнем ОХС $> 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $> 4,9$ ммоль/л может свидетельствовать о наличии СГХС.
- Всем больным ИБС, СД 2, перенесшим ишемический инсульт, следует назначать статины (при отсутствии противопоказаний к их приему) вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП, в том числе и при низком уровне.
- Препаратами, снижающими ОХС и ХС ЛНП, являются статины, эзетимиб и антители к *PCSK9*. Мипомерсен, ломитапид можно назначать только больным с гомозиготной СГХС.
- При назначении гиполипидемической терапии важно достигнуть целевого уровня ХС ЛНП, а не просто назначить статин.
- Оптимальными статинами на сегодняшний день являются аторвастатин и розувастатин. Не существует статинов для первичной и для вторичной профилактики.
- Статины не показаны больным с сердечной недостаточностью, кроме тех случаев, когда ее причина – ИБС.
- Гиполипидемическая терапия назначается пожизненно.

ПРИЛОЖЕНИЯ**ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ОСНОВНЫЕ ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ АТЕРОГЕНЕЗА**

АНШЕЛЕС А.А.

	Клетки-источники	Клетки-цели	Основная функция	Эффект: про-/антиатерогенный
ЦИТОКИНЫ				
Семейство ФНО-рецепторов				
ФНО- α	МЦ, МФ, Т-, В-, НК-, ГМК	Многие	<ul style="list-style-type: none"> – Активация МЦ и НФ, стимуляция выработки ИЛ-1, -6, -8, ИФ-γ, ММП – Проапоптотический фактор – Регуляция лимфоцитарного ответа – Нарушение регуляции гена SR-A 	ПроА
Лимфотоксин- α (ФНО- β)	Th1-, В-	Многие	<ul style="list-style-type: none"> – Проапоптотический фактор 	ПроА
Остеопротегерин (OPG)	МФ, ЭК, ГМК	Остеокласты	<ul style="list-style-type: none"> – Ингибирует кальцификацию меди, фактор воспаления и нестабильности бляшки 	ПроА
CD40L	ТЦ, Т-, НК-, ЭК, ГМК	МФ, ЛиЦ, НК-, ЭК, ГМК	<ul style="list-style-type: none"> – Запускает Th1-ответ и выработку Th1-цитокинов – Усиливает выработку ММП 	ПроА
Семейство ИЛ-1				
ИЛ-1 (α , β)	МЦ, МФ, ЛиЦ, ЭК, ГМК	Многие	<ul style="list-style-type: none"> – Мощный пироген, провоспалительный триггер – Активация В-, Т- – Активация ЭК, ГМК – Активация НК – Стимуляция выработки ET-1, ИЛ-6, САМ, ММП 	ПроА

	Клетки-источники	Клетки-цели	Основная функция	Эффект: про-/антиатерогенный
ИЛ-1РА	ЭК		– Антагонист рецептора ИЛ-1	АнтиА
ИЛ-18	МФ	Т-, НК-	– Стимулирует выработку ИФ- γ – Опосредует дифференцировку Th0 в Th1 – Активизирует НК	ПроА
ИЛ-18СБ			– ИЛ-18-связывающий белок	АнтиА
Цитокины I класса				
ИЛ-2	Th1-	МФ, Т-, В-, НК-	– Фактор роста Т-клеток – Активизация НК-клеток – Стимуляция T _{рег}	ПроА АнтиА (?)
ИЛ-4/13	Th2-, ТК	Т-, В-, ТК, МФ, ЭК	– Усиливает миграцию НФ – Активирует выработку ЭК М-CSF, GM-CSF, VCAM-1, селектинов	ПроА
			– Пролиферация В- и Th2-клеток – Подавление Th1-опосредованного ответа	АнтиА
ИЛ-5	Th2-, ТК, ЭК	В-	– Стимуляция роста и дифференциации В-клеток	АнтиА
ИЛ-6	МФ, ЭК, ГМК, Т-, ТК	Т-, В-, гепатоциты, ЭК, ГМК	– Активация синтеза СРБ гепатоцитами – Созревание мегакариоцитов, продукция ТЦ – Рост и дифференцировка Т-, В-клеток – Пролиферация ГМК – Регуляция активации ИЛ-1 и ФНО- α	ПроА
			– Стимулирует синтез ИЛ-1РА – Ингибирует SR-A макрофагов и рецепторы ФНО	АнтиА

	Клетки-источники	Клетки-цели	Основная функция	Эффект: про-/антиатерогенный
ИЛ-9	Th2-	T-, B-, ТК, эозинофилы, НФ	<ul style="list-style-type: none"> – Пролиферация и дифференциация ТК – Стимуляция продукции IgE – Подавление активации моноцитов – Стимуляция выработки TGF-β моноцитами 	АнтиА
ИЛ-12	Th-	T-, МФ	<ul style="list-style-type: none"> – Опосредует дифференцировку Th0 в Th1 – Стимулирует активность НК – Стимулирует выработку ИФ-γ 	ПроА
ИЛ-17	Th-	Многие	<ul style="list-style-type: none"> – Стимулирует апоптоз ЭК – Фактор хемотаксиса МЦ и НФ – Регулятор провоспалительных цитокинов 	ПроА
			<ul style="list-style-type: none"> – Снижение экспрессии ICAM-1 	АнтиА
Цитокины II класса				
ИФ- γ	Th1-, НК-клетки, ТК	МФ, ЛиЦ, НК-клетки, ЭК, ГМК	<ul style="list-style-type: none"> – Стимулирует Th1-ответ и выработку Th1-цитокинов – Подавляет синтез ГМК внеклеточного матрикса – Стимулирует продукцию ММП – Стимулирует экспрессию антигенов МНС класса II – Мощный активатор макрофагов – Индуцирует экспрессию CD40 	ПроА
ИЛ-10	МФ, Th2-, T _{reg} , B-, ТК	МФ, T-, B-	<ul style="list-style-type: none"> – Подавляет Th1-ответ – Пролиферация и дифференциация T_{reg} – Подавляет выработку ИФ-γ 	АнтиА

	Клетки-источники	Клетки-цели	Основная функция	Эффект: про-/антиатерогенный
Хемокины/рецепторы				
IL-8/CXCR2	МЦ, ЭК, Т-	НФ, Т-, МЦ	– Фактор хемотаксиса и адгезии МЦ	ПроА
			– Ингибирует адгезию нейтрофилов	АнтиА
MCP-1 (CCL2)/CCR2	МЦ, МФ, ЭК	МЦ, НФ	– Фактор хемотаксиса и адгезии МЦ	ПроА
Фракталкин (CX3CL1)/CX3CR1	ЭК, МЦ	МЦ, ЛЦ	– Растворимая фракция: фактор хемотаксиса МЦ и Т- – GAG-связанная фракция: фактор адгезии ЛЦ к активированному эндотелию – Выживание CD11c ⁺ -ДК	ПроА
			– Антиапоптотическое влияние на ЛЦ	АнтиА
CCL5(RANTES)/CCR5	Т-	Т-, МЦ, НК	– Фактор хемотаксиса и адгезии Т-, МЦ, НК	ПроА
MIF	ЛЦ, ЭК, МФ, ГМК	МЦ, Т-	– Подавляет миграцию МФ – Фактор хемотаксиса и адгезии Т-, МЦ, НФ – Активация синтеза MCP-1, SAM, ФНО	ПроА
CCL17/CCR4	ДК	Т-	– Фактор хемотаксиса Т- – Подавляет гомеостаз T _{reg}	ПроА
CXCL12/CXCR4	ГМК, ЭК	ЛЦ	– Фактор хемотаксиса Т- – Ангиогенез	ПроА
			– Фактор дифференциации прогениторных клеток в ГМК (стабилизация АСБ)	АнтиА
CXCL16/CXCR6	ДК	Т-, НК	– Фактор хемотаксиса Т-	ПроА АнтиА (?)

	Клетки-источники	Клетки-цели	Основная функция	Эффект: про-/антиатерогенный
Ассоциированные с костной системой				
Остеопонтин (OPN)	МФ, ЭК, ГМК	T-клетки	<ul style="list-style-type: none"> – Опосредует Th1-ответ – Увеличивает продукцию ИЛ-12 – Регуляция кальцификации бляшки 	ПроА
Остеопротегерин	См. выше			
RANKL (лиганд рецептора – активатора NF- κ B)	МФ, ЭК, ГМК	Остеокласты, ДК, ЭК	<ul style="list-style-type: none"> – Регулирует кальцификацию бляшки – Способствует выживанию ДК – Стимуляция экспрессии эндотелием SAM и селектинов 	ПроА
Семейство TGFβ				
Активин А	ГМК, ЭК	ГМК	<ul style="list-style-type: none"> – Редифференциация неоинтимальных ГМК, стабилизация бляшки (?) 	АнтиА (?)
TGF- β	ТЦ, МФ, T _{reg} ⁺ , В-, ГМК, ЭК	Многие	<ul style="list-style-type: none"> – Стимулирует формирование внеклеточного матрикса – Подавляет НК – Подавляет Th1- и Th2-ответ – Стимулирует ангиогенез и репарацию 	АнтиА
Матриксные металлопротеиназы				
ММП (-1, 2, 3, 7, 8, 9)	МФ, ГМК	Многие	<ul style="list-style-type: none"> – Деградация внеклеточного матрикса – Усиление адгезии моноцитов – Активируют синтез ФНО, ИЛ-1 – Фактор нестабильности бляшки 	ПроА
Другие факторы роста				
GM-CSF	МФ, ЭК, ЛЦ	Гематopoэтические стволовые клетки,	<ul style="list-style-type: none"> – Рост и дифференциация гранулоцитов и МФ 	ПроА
M-CSF	МФ, ЭК, ЛиЦ	НФ, МФ	<ul style="list-style-type: none"> – Рост и дифференциация МФ 	ПроА

	Клетки-источники	Клетки-цели	Основная функция	Эффект: про-/антиатерогенный
PDGF	ТЦ, МФ, ЭК, ГМК	Фибробласты, ГМК	<ul style="list-style-type: none"> – Пролиферация фибробластов и ГМК, миграция их в интиму – Увеличение продукции компонентов соединительной ткани (GAG, коллагена) 	?
bFGF	ТК	Фибробласты, ГМК	<ul style="list-style-type: none"> – Пролиферация ГМК – Неоваскуляризация 	?
VEGF	ТК и другие	ЭК	<ul style="list-style-type: none"> – Фактор роста и миграции ЭК – Неоангиогенез 	?
Белки теплового шока				
HSP60	ЭК	Многие	<ul style="list-style-type: none"> – Запуск аутореактивного Т-клеточного ответа – Стимуляция выработки цитокинов 	ПроА

МФ – макрофаг; ЛЦ – лейкоцит; ЛиЦ – лимфоцит; Т-, В-лимфоциты; Т_{рег} – регуляторный Т-лимфоцит; НК – естественный киллер (НК-лимфоцит); ЭК – эндотелиальная клетка; ГМК – гладкомышечная клетка; НФ – нейтрофил; ТК – тучная клетка; ДК – дендритная клетка; ТЦ – тромбоцит.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГИПОЛИПДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

СЕРГИЕНКО И. В., ЗУБАРЕВА М. Ю.

Список исследований, доказавших необходимость гиполипидемической терапии для предотвращения ССО. Данные исследования повлияли на рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий, атеросклероза, ИБС, инсульта, СД, ХПН.

Сокр. назв., год	Полное название	Резюме	Источник
4S, 1994	Scandinavian Simvastatin Survival Study	Впервые показана необходимость назначения статинов (симвастатин) больным с ИБС	[802]
WOSCOPS, 1995	West of Scotland Coronary Prevention Study	Правастатин снижал риск фатальных и нефатальных СС-событий на 30% у мужчин среднего возраста с гиперхолестеринемией без ИМ в анамнезе	[803]
CARE, 1996	Cholesterol and Recurrent Events	У больных средней возрастной группы, перенесших ИМ 3–20 месяцев назад, правастатин достоверно снижал количество неблагоприятных СС-событий. Показана четкая взаимосвязь между снижением уровня ХС ЛНП и снижением риска	[804]
AFCAPS/ TexCAPS, 1998	Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels	Ловастатин снижал СС-смертность и нефатальные осложнения у пациентов без СС-заболеваний, с умеренно повышенным уровнем ХС и ХС ЛНП и сниженным уровнем ХС ЛВП	[805]
LIPID, 1998	The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease	Показано снижение фатальных и нефатальных ССО на фоне приема правастатина у больных с ИМ и нестабильной стенокардией	[806]
MIRACLE, 2001	The Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering	Интенсивная статинотерапия имеет преимущества по сравнению с терапией статинами в малых дозах у больных ОКС при раннем ее назначении	[807]
HPS, 2002	Heart Protection Study	Впервые показана необходимость назначения статинов (симвастатин) больным высокого риска	[808]
PROSPER, 2002	Prospective Study of Pravastatin in the elderly at Risk	Терапия правастатином пациентов старшей возрастной группы в течение 3 лет снижала риск ССО	[809]

Сокр. назв., год	Полное название	Резюме	Источник
GREACE, 2002	The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation	Терапия аторвастатином 10–80 мг/сут до достижения целевого уровня ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л значительно снижала сердечно-сосудистую смертность, осложнения, ИМ, инсульты по сравнению с терапией статинами, при которой не достигался целевой уровень ХС ЛНП	[810]
ASCOT-LLA, 2003	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm	Применение аторвастатина у больных с АГ снижает риск возникновения твердых конечных точек	[432]
ARMIDA, 2004	Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty- Acute Coronary Syndromes	Перед проведением ЧКВ у больных с ОКС и у больных со стабильной ИБС необходимо назначить статины (аторвастатин). Данное исследование состоит из 3 частей	[811]
REVERSAL, 2004	Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering	При интенсивной статинотерапии останавливается рост АСБ и даже наблюдается ее регрессия. При использовании статинов в малых дозах продолжается рост АСБ	[812]
PROVE-IT, 2004	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy	Интенсивная статинотерапия (аторвастатин 80 мг) имеет преимущества по сравнению с терапией статинами в малых дозах у больных ОКС	[813]
DISCOVERY, 2004	Direct Statin Comparison of LDL-C Values an Evaluation of Rosuvastatin therapy	У пациентов высокого риска терапия розувастатином в дозе 10 мг привела к более выраженному снижению ХС ЛНП и ТГ, чем аторвастатином в дозе 10 мг	[814]
LUNAR, 2004	Limiting UNdertreatment of lipids in ACS with Rosuvastatin	У больных с ОКС розувастатин оказал более выраженное влияние на ХС ЛНП, чем аторвастатин в эквивалентных дозах. Розувастатин 10 мг в большей степени повышал ХС ЛВП, чем аторвастатин 40 мг	[815]
MERCURY-I, 2004	Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy	Продемонстрированы преимущества перевода пациентов с ИБС, СД 2, гиперхолестеринемией на розувастатин с других статинов	[207]
STELLAR, 2004	Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin	Показано, что розувастатин в дозе 10 мг по сравнению с другими статинами достоверно чаще позволяет достигать целевого уровня ХС ЛНП	[816]

Сокр. назв., год	Полное название	Резюме	Источник
A to Z, 2004	Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes	Впервые показана необходимость назначения статинов (симвастатин) больным с ОКС в больших дозах в ранние сроки	[817]
CARDS, 2004	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study	Показана необходимость применения статинов (аторвастатин) у больных с СД 2	[434]
ORBITAL, 2004	Open label primary care study: Rosuvastatin Based compliance Initiatives linked To Achievement of LDL-C goals	Доза розувастатина 10 и 20 мг в сутки является достаточной для достижения целевого уровня ХС ЛНП 3,0 ммоль/л	[818]
COMETS, 2005	A Comparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome	В эквивалентных дозах розувастатин оказывал более выраженный эффект на ХС ЛНП, чем аторвастатин	[819]
CORONA, 2005	Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure	Терапия розувастатином не влияет на конечные точки у больных с недостаточностью кровообращения (НК), за исключением пожилых пациентов с НК ишемического генеза. В этой подгруппе показано снижение риска на 15–20%	[820]
TNT, 2005	Treating to New Targets	Интенсивная статинотерапия имеет преимущества по сравнению с терапией статинами в малых дозах у больных ИБС. Однако эффект показан лишь для некоторых твердых конечных точек	[821]
IDEAL, 2005	Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid lowering	Интенсивная статинотерапия имеет преимущества по сравнению с терапией статинами в предотвращении ИМ	[822]
SPARCL, 2006	The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels	У больных, перенесших ишемический инсульт, аторвастатин 80 мг снижает риск возникновения повторного фатального и нефатального инсульта	[433]
ASTEROID, 2006	A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound – Derived coronary atheroma burden	Розувастатин 40 мг уменьшает размер АСБ. Данные этого исследования не использованы в инструкции к оригинальному розувастатину	[31]
MERCURY-II, 2006	Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy	Перевод пациентов на 10 или 20 мг розувастатина с симвастатина или аторвастатина позволяет в большем проценте случаев достигать целевых уровней ХС ЛНП	[823]

Сокр. назв., год	Полное название	Резюме	Источник
METEOR, 2007	Measuring Effects on intima media Thickness an Evaluation of Rosuvastatin	Розувастатин 40 мг достоверно уменьшает толщину комплекса интима-медиа	[824]
COURAGE, 2007	The Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation	У больных стабильной ИБС правильно подобранная терапия, включающая терапию статинами в оптимальных дозах, не уступает инвазивному лечению. Проведение ЧКВ таким больным не влияет на осложнения и прогноз. В 2015 г. опубликованы данные 8-летнего наблюдения за этими пациентами. Результаты остались такими же	[8]
GISSI-HF, 2008	Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure	Розувастатин не влияет на конечные точки у больных с недостаточностью кровообращения	[825]
ORION, 2008	Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation	У пациентов с умеренной гиперхолестеринемией розувастатин в умеренных и высоких дозах эффективно снижает уровень ХС ЛНП. В течение 2-летней терапии продемонстрировано уменьшение некротического ядра АСБ (оценено методом МРТ)	[826]
JUPITER, 2008	Justification for the Use of Statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin	Единственное исследование, доказавшее эффективность терапии статинами в первичной профилактике	[827]
AURORA, 2009	A study evaluating the Use of Rosuvastatin in patients requiring Ongoing Renal dialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events	Не доказана эффективность розувастатина у больных, находящихся на гемодиализе	[828]
PLUTO, 2010	Pediatric Lipid-Reduction Trial of Rosuvastatin	У детей с СГХС назначение розувастатина 20 мг снижало уровень ХС ЛНП на 50%	[829]
VOYAGER, 2010	An indiVidual patient data-meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin	Метаанализ 37 исследований, 15 800 больных. Розувастатин в большей степени снижает уровень ТГ, чем симвастатин и аторвастатин. Розувастатин в большей степени снижает уровень ХС ЛНП, чем любая дозировка симвастатина или эквивалентная дозировка аторвастатина	[830]

Сокр. назв., год	Полное название	Резюме	Источник
SATURN, 2011	Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin	Сравнивались аторвастатин и розувастатин в эквивалентных дозах у больных ИБС. Пациентам проводилось ВСУЗИ коронарных артерий исходно и на фоне терапии. Не показано явных преимуществ того или иного статина. На розувастатине большее количество пациентов достигло целевого уровня ХС ЛНП, имелась тенденция к тому, что у большего количества пациентов отмечалась регрессия АСБ. На аторвастатине было меньше случаев протеинурии	[25]
SHARP, 2011	Study of Heart and Renal Protection	Показано, что комбинация симвастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг снижает количество сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХПН 1–5 ст.	[481]
LEADER, 2012	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results	Оценка влияния применения лираглутида на риск развития осложнений ССЗ и других клинически значимых исходов у больных с СД2 в течение 3,5 лет. Терапия лираглутидом по сравнению с плацебо приводила к снижению частоты смерти от ССЗ, несмертельного ИМ и инсульта	[730]
SUSTAIN-6, 2013	Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes	Исследование III фазы по изучению сердечно-сосудистой безопасности применения семаглутида у пациентов с СД 2 с высоким риском ССЗ в течение 24 мес. В группе семаглутида было выявлено снижение частоты комбинированной первичной конечной точки (СС-смертность, нефатальные ИМ и ОНМК)	[831]
LAPLACE-2, 2013	LDL-C Assessment With PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2	Эффективность эволокумаба (подкожно 140 мг каждые 2 недели или 420 мг 1 раз в мес в течение 12 недель) у лиц с первичной ГХС и смешанной ДЛП при его добавлении к терапии аторвастатином, розувастатином или симвастатином в разных дозах. В комбинированной терапии со статинами эволокумаб дополнительно снижал уровень ХС ЛНП до 75%	[452]
MENDEL-2, 2013	Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels-2	Эффективность и безопасность монотерапии эволокумабом в течение 12 недель у пациентов с ГХС в первичной профилактике. В группе терапии эволокумаба уровень ХС ЛНП снижался по сравнению с группой плацебо в среднем на 55-57% с хорошей переносимостью	[832]

Сокр. назв., год	Полное название	Резюме	Источник
RUTHER FORD -2, 2013	Reduction of LDL-C With <i>PCSK9</i> Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study-2	Эффективность и безопасность монотерапии эволокумабом в течение 12 недель у пациентов с гетерозиготной СГХС. Добавление эволокумаба к гиполипидемической терапии хорошо переносилось и снизило уровень ХС ЛНП дополнительно на 60%. 67% пациентов из группы эволокумаба достигли целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л	[454]
YUKAWA-2, 2014	StudY of LDL-Cholesterol Reduction Using a Monoclonal <i>PCSK9</i> Antibody in Japanese Patients With Advanced Cardiovascular Risk	Эффективность эволокумаба в течение 12 недель у лиц с ГХС и высоким риском ССЗ при комбинированной терапии со статинами. В комбинированной терапии эволокумаб дополнительно снижал уровень ХС ЛНП в среднем на 68,6%. В зависимости от режима терапии эволокумабом от 66 до 96% пациентов достигли уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л	[833]
TESLA, 2014	Trial Evaluating <i>PCSK9</i> Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities	Эффективность эволокумаба в течение 12 недель у лиц с гомозиготной СГХС. Добавление эволокумаба к гиполипидемической терапии хорошо переносилось и снизило уровень ХС ЛНП дополнительно на 30,9%	[545]
EMPA-REG OUTCOME, 2015	BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients	Исследование III фазы для оценки безопасности терапии эмпаглифлозином (10 мг и 25 мг/сут) в течение 4 лет у пациентов с ССЗ и СД 2. В группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо через 3 года лечения отмечалось снижение первичной комбинированной конечной точки (смерть от СС-причин, случаи нефатальных ИМ и инсультов) на 14%, снижение смертности от ССЗ на 38%, снижение общей смертности на 32%, уменьшение количества госпитализаций по поводу ХСН на 35%	[712]
IMPROVE-IT, 2015	The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial	Показано, что использование комбинированной терапии статин + зетимиб уменьшает количество сердечно-сосудистых осложнений, в том числе смерти. Такая комбинация является безопасной. Показано преимущество снижения ХС ЛНП до 1,4 против 1,8 ммоль/л	[446]
FLOREY, 2015	Effects on Lipoprotein Metabolism From <i>PCSK9</i> Inhibition Utilizing a Monoclonal Antibody	Монотерапия эволокумабом (420 мг п/к 2 раза в месяц) снижала уровень Лп(а) в плазме крови на 36%	[834]

Сокр. назв., год	Полное название	Резюме	Источник
DESCARTES, 2015	Durable Effect of <i>PCSK9</i> Antibody CompARed wiTh placEbo Study	Изучение долгосрочной безопасности и эффективности терапии эволюкумабом (420 мг п/к 1 раз в месяц) у пациентов с гиперхолестеринемией. Уровни витамина Е, кортизола, адренокортикотропного гормона и половых гормонов (эстрадиол, ФСГ, ЛГ, тестостерон) были проанализированы в исходном состоянии и на 52 неделе терапии. Добавление эволюкумаба к гиполипидемической терапии, в том числе в комбинации с максимальной дозой аторвастатина с эзетимибом, не оказывает клинически значимого влияния на метаболизм витамина Е, стероидных или половых гормонов	[835]
ORION-1, 2015	Trial to Evaluate the Effect of ALN-PCSSC Treatment on Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) (ORION-1)	II фаза исследования для оценки эффективности, безопасности и переносимости терапии препаратом инклизиран (siРНК-терапия), подавляющим синтез <i>PCSK9</i> , у пациентов с высоким риском ССЗ (или риск-эквивалентами) и повышенным уровнем ХС ЛНП. На 180 день терапии инклизираном у 48% пациентов уровень ХС ЛНП был менее 1,3 ммоль/л	[836, 837]
COMPASS, APROACH, BROADEN, 2015	A new approach to managing high triglyceride levels	Исследования II фазы с использованием ингибитора синтеза апоСIII – воланесорсена (препарат антисмысловой терапии). Препарат продемонстрировал снижение уровня апоСIII на 40%, снижение уровня ТГ на 40% и повышение ХС ЛВП	[838]
HOPE 3, 2016	Heart Outcomes Prevention Evaluation	Терапия розувастатином 10 мг у лиц умеренного риска предотвращает развитие СС-осложнений без учета исходного уровня ХС ЛНП	[839]
GAUSS-2, 2013, GAUSS-3, 2016	Goal Achievement after Utilizing an Anti- <i>PCSK9</i> Antibody in Statin Intolerant Subjects	Эффективность и безопасность монотерапии эволюкумабом в течение 12 и 24 недель у пациентов с непереносимостью статинов. Монотерапия эволюкумабом снижала уровень ХС ЛНП на 53-56% и 52,8% соответственно, с хорошей переносимостью	[453, 840]

Сокр. назв., год	Полное название	Резюме	Источник
FOURIER, 2016	Further cardiovascular Outcomes Research with <i>PCSK9</i> Inhibition in subjects with Elevated Risk	Влияние эволокумаба на возникновение повторных СС-событий у лиц с клинически выраженным атеросклерозом при комбинированной терапии со статинами в течение 2,2 года. К 48 неделе терапии уровень ХС ЛНП снизился в среднем на 59%. Впервые было продемонстрировано значимое положительное влияние терапии эволокумабом (по сравнению с группой плацебо) на СС-исходы: относительный риск развития первичной конечной точки (СС-смерть, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации) и ключевой вторичной конечной точки эффективности (СС-смерть, ИМ или инсульт)	[455]
EBBINGHAUS, 2016	Evaluating <i>PCSK9</i> Binding antiBody Influence on Cognitive Health in high cardiovascular risk Subjects	Субисследование по оценке влияния терапии эволокумабом на нейрокогнитивную функцию в рамках исследования FOURIER. Терапия эволокумабом не привела к ухудшению показателей нейрокогнитивной функции во всем интервале достигнутых уровней ХС ЛНП, в том числе и <0,65 ммоль/л	[841]
GLAGOV, 2016	Global Assessment of Plaque regression With a <i>PCSK9</i> antibody as Measured by IntraVascular Ultrasound	Влияние эволокумаба на объемные параметры атеросклеротической бляшки у пациентов с ИБС методом внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). Длительность наблюдения составила в среднем 1,5 года. Снижение уровня ХС ЛНП в группе эволокумаба составило 59,8% и достигло в среднем 0,95 ммоль/л. При этом зарегистрировано достоверное снижение как относительного объема АСБ (PAV), так и ее общего объема (TAV). Впервые было показано, что добавление эволокумаба к статинам приводит к регрессу атеросклеротического поражения КА	[842]
ORION-2, 2016	A Study of ALN-PCSSC in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH)	II фаза исследования для оценки эффективности, безопасности и переносимости терапии инклизаном у пациентов с гомозиготной СГХС. Результаты ожидаются	Clinical-Trials.gov ID: NCT02963311
TAUSSIG, 2017	Trial Assessing Long Term Use of <i>PCSK9</i> Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders	Безопасность и переносимость эволокумаба у лиц с СГХС при комбинированной терапии со статинами, эзетимибом или аферезом. В течение 1,7 года терапия эволокумабом характеризовалась эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью	[843]

Сокр. назв., год	Полное название	Резюме	Источник
PROFICIO, 2017, продолжается	Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of <i>PCSK9</i> In Different POulations	Программа, включающая ряд исследований с эволокумабом (DESCARTE, EBBINGHAUS, FLOREY, FOURIER, GAUSS-2, GAUSS-3, GLAGOV, LAPLACE-2, MENDEL-2, OSLER-2, RUTHERFORD-2, TAUSSIG, TESLA, THOMAS-1, THOMAS-2, YUKAWA-2). Показана высокая эффективность этого препарата в нормализации липидного спектра, факторов воспаления у больных с ИБС, СГХС, СД 2. Доказано влияние эволокумаба на конечные точки. Исследование продолжается	[455]
ODYSSEY, 2017, продолжается	ODYSSEY Clinical Trial Program	Программа, включающая ряд исследований с алирокумабом (CHOICE I, CHOICE II, OLE, LONG TERM, COMBO I, COMBO II, FH I, FH II, HIGH FH, OUTCOMES, MONO, ALTERNATIVE, OPTIONS I, OPTIONS II). Показана высокая эффективность этого препарата в нормализации липидного спектра, факторов воспаления у больных с ИБС, СГХС, СД 2. Исследование продолжается	[844-846]
DAPA HF, 2017	Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure	Исследование III фазы для оценки эффективности, безопасности и переносимости терапии дапаглифлозином (10 мг/сут) у пациентов с ХСН II, III, IV класса по NYHA и ФВ < 40%. Первичными конечными точками были ухудшение течения СН или СС-смерть. Терапия дапаглифлозином способствовала снижению СС-смертности и отсутствию прогрессирования СН вне зависимости от наличия или отсутствия СД	[847]
DAPA-LVH, 2017	Does Dapagliflozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes?	Исследование для оценки эффективности, безопасности и переносимости терапии дапаглифлозином (10 мг/сут) в течение 12 мес у пациентов с ГЛЖ и СД 2 типа. Исследование продолжается	[848]
CANTOS, 2017	Canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study	II фаза с препаратом канакинумаб – моноклональные антитела к ИЛ-1 β . Продемонстрировано снижение сердечно-сосудистых осложнений и риска развития рака легких	[849, 850]

Сокр. назв., год	Полное название	Резюме	Источник
OSLER-2, 2017	Open-label Extension Study of Evolocumab (AMG 145) in Adults With Hyperlipidemia and Mixed Dyslipidemia	Открытое исследование длительного гиполлипидемического эффекта у пациентов, завершивших одно из регистрационных исследований III фазы. Показаны эффективность эволокумаба в моно- и комбинированной терапии независимо от индивидуальных характеристик пациентов, хорошая переносимость и безопасность терапии	[851, 852]
OSLER-1, 2018	Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial	Проведен анализ длительного (в течение 4951 пациенто-года) открытого исследования у пациентов, принимающих эволокумаб. Показаны эффективность эволокумаба в моно- и комбинированной терапии независимо от индивидуальных характеристик пациентов, снижение риска ССЗ, отсутствие эффектов рикошета при отмене препарата или привыкания на фоне длительного приема, а также хорошая переносимость и безопасность терапии	[853]
ORION-7, 2017	A Study of Inclisiran in Participants With Renal Impairment Compared to Participants With Normal Renal Function (ORION-7)	Открытое сравнительное исследование I фазы с однократной дозой (п/к 284 мг) инклизирана (siPHK-терапия) для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой ХПН	[854]
ORION-9, 2017	Study of Inclisiran in HeFH Patients	Исследование III фазы для оценки эффективности, безопасности и переносимости терапии инклизираном (siPHK-терапия) 300 мг (п/к) 2 раза в год у пациентов с гетерозиготной СГХС в течение 18 месяцев. Первичными конечными точками являлись снижение уровня ХС ЛНП от исходного уровня до 510-го дня (17 месяцев) терапии – на 50% и до 540-го дня (18 месяцев) – на 45%. Продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность терапии	www.themedicinescompany.com

Сокр. назв., год	Полное название	Резюме	Источник
ORION-10, 2017	Study of Inclisiran in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)	Исследование III фазы для оценки эффективности терапии инклизираном у пациентов с АССЗ в течение 18 месяцев. Первичными конечными точками являлись снижение уровня ХС ЛНП от исходного уровня до 510-го дня (17 месяцев) терапии – на 58% и до 540-го дня (18 месяцев) – на 56%. Продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность терапии	www.themedicinescompany.com
ORION-11, 2017	Inclisiran for Subjects With ACSVD or ACSVD-Risk Equivalents and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol (ORION-11)	Исследование III фазы для оценки эффективности терапии инклизираном у пациентов с АССЗ или рискэквивалентными заболеваниями, принимающих постоянную гиполипидемическую терапию (статины с эзетимибом или без). Первичными конечными точками являлись снижение уровня ХС ЛНП от исходного уровня до 510-го дня (17 месяцев) терапии – на 54% и до 540-го дня (18 месяцев) – на 50%. Доказана хорошая переносимость и безопасность терапии	[855]
ORION-4, 2018	A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease	Исследование III фазы для оценки влияния инклизирана на СС-исходы примерно у 15 тыс. пациентов с АССЗ. Ожидаемое окончание исследования – 2024 год	ClinicalTrials.gov ID: NCT03705234
ORION-3, продолжается	An Extension Trial of Inclisiran Compared to Evolocumab in Participants With Cardiovascular Disease and High Cholesterol	II фаза исследования для оценки эффективности, безопасности и переносимости терапии инклизираном у пациентов с высоким риском ССЗ и повышенным уровнем ХС ЛНП в течение 4 лет. В исследование включаются пациенты, завершившие участие в исследовании ORION 1. Ожидаемое окончание исследования – 2022 год	ClinicalTrials.gov ID: NCT03060577
REDUCE-IT, 2018	AMR101 in Reducing Cardiovascular Events in High Risk Patients With Hypertriglyceridemia and on Statin	Терапия препаратом эйкозопентаеновой кислоты в сочетании со статинами у пациентов с повышенным уровнем ТГ и СС-заболеваниями или СД 2 способствует значимому снижению количества первых, последующих и общих ишемических событий (СС-смерти, нефатального ИМ и ОНМК, коронарной реваскуляризации или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии)	[856]

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Информационный бюллетень ВОЗ №317. 2015.
2. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
3. Reis S.E., Holubkov R., Conrad Smith A.J., Kelsey S.F., Sharaf B.L., Reichek N., et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*. 2001. 141(5): 735–741.
4. Han S.H., Bae J.H., Holmes D.R., Jr., Lennon R.J., Eeckhout E., Barsness G.W., et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2008. 29(11): 1359–1369.
5. Kitta Y., Obata J.E., Nakamura T., Hirano M., Kodama Y., Fujioka D., et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53(4): 323–330.
6. Gulati M., Cooper-DeHoff R.M., McClure C., Johnson B.D., Shaw L.J., Handberg E.M., et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*. 2009. 169(9): 843–850.
7. Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrom S.Z., Pedersen F., Galatius S., Madsen J.K., et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012. 33(6): 734–744.
8. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007. 356(15): 1503–1516.
9. Chung S.C., Hlatky M.A., Faxon D., Ramanathan K., Adler D., Mooradian A., et al. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol*. 2011. 58(8): 810–819.
10. Frye R.L., August P., Brooks M.M., Hardison R.M., Kelsey S.F., MacGregor J.M., et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009. 360(24): 2503–2515.
11. Henderson R.A., Pocock S.J., Clayton T.C., Knight R., Fox K.A., Julian D.G., et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003. 42(7): 1161–1170.
12. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A., van Dalen F.J., Wagener G., Danchin N., et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004. 364(9437): 849–857.
13. Steg P.G., Greenlaw N., Tardif J.C., Tendera M., Ford I., Kaab S., et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2012. 33(22): 2831–2840.
14. Daly C.A., De Stavola B., Sendon J.L., Tavazzi L., Boersma E., Clemens F., et al. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006. 332(7536): 262–267.
15. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., D'Agostino R., Sr., Ohman E.M., Rother J., et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007. 297(11): 1197–1206.
16. Заболеваемость населения России в 2013 году. Статистические материалы. Москва, 2014.
17. Оганов П.Г., Калинина А.М., Концевая А.В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 4. С. 4–9.
18. Bertuccio P., Levi F., Lucchini F., Chatenoud L., Bosetti C., Negri E., et al. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011. 18(4): 627–634.
19. Статистическая информация за 2014 год. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015.
20. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013. 34(38): 2949–3003.
21. Martin M.J., Hulley S.B., Browner W.S., Kuller L.H., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet*. 1986. 2(8513): 933–936.
22. Bayturan O., Kapadia S., Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Shao M., Uno K., et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2010. 55(24): 2736–2742.
23. Nicholls S.J., Hsu A., Wolski K., Hu B., Bayturan O., Lavoie A., et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2010. 55(21): 2399–2407.

24. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M., et al. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. *Eur Heart J*. 2012. 33(13): 1635–1701.
25. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J., Chapman M.J., Erbel R.M., Libby P., et al. *Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease*. *N Engl J Med*. 2011. 365(22): 2078–2087.
26. Mock M.B., Ringqvist I., Fisher L.D., Davis K.B., Chaitman B.R., Kouchoukos N.T., et al. *Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry*. *Circulation*. 1982. 66(3): 562–568.
27. Ross R., Glomset J.A. *The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts)*. *N Engl J Med*. 1976. 295(7): 369–377.
28. Мясников А.Л. *Гипертоническая болезнь и атеросклероз*. М.: Медицина, 1965.
29. Goldstein J.L., Brown M.S. *The LDL receptor*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009. 29(4): 431–438.
30. Сергиенко И.В. *История появления статинов. Атеросклероз и дислипидемии*. 2011. № 1. С. 57–66.
31. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., Libby P., Raichlen J.S., Ballantyne C.M., et al. *Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial*. *JAMA*. 2006. 295(13): 1556–1565.
32. Weiss L.A., Pan L., Abney M., Ober C. *The sex-specific genetic architecture of quantitative traits in humans*. *Nat Genet*. 2006. 38(2): 218–222.
33. *Emerging Risk Factors C., Di Angelantonio E., Sarwar N., Perry P., Kaptoge S., Ray K.K., et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease*. *JAMA*. 2009. 302(18): 1993–2000.
34. Asselbergs F.W., Guo Y., van Iperen E.P., Sivapalaratnam S., Tragante V., Lanktree M.B., et al. *Large-scale gene-centric meta-analysis across 32 studies identifies multiple lipid loci*. *Am J Hum Genet*. 2012. 91(5): 823–838.
35. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W., Newman W.P., Tracy R.E., Wattigney W.A. *Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults*. *New England Journal of Medicine*. 1998. 338(23): 1650–1656.
36. Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J. *Familial Hypercholesterolemias: Prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*. *J Clin Lipidol*. 2011. 5(3): S9–S17.
37. Peters B.J.M., Pett H., Klungel O.H., Stricker B.H.C., Psaty B.M., Glazer N.L., et al. *Genetic variability within the cholesterol lowering pathway and the effectiveness of statins in reducing the risk of MI*. *Atherosclerosis*. 2011. 217(2): 458–464.
38. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., et al. *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): 3478–3490.
39. Choumerianou D.M., Dedoussis G.V.Z. *Familial hypercholesterolemia and response to statin therapy according to LDLR genetic background*. *Clin Chem Lab Med*. 2005. 43(8): 793–801.
40. Kwiterovich P.O., Fredrickson D.S., Levy R.I. *Familial Hypercholesterolemia (One Form of Familial Type II Hyperlipoproteinemia). A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood*. *J Clin Invest*. 1974. 53(5): 1237–1249.
41. Marks D., Thorogood M., Neil H.A.W., Humphries S.E. *A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia*. *Atherosclerosis*. 2003. 168(1): 1–14.
42. Genest J., Hegele R.A., Bergeron J., Brophy J., Carpentier A., Couture P., et al. *Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia*. *Can J Cardiol*. 2014. 30(12): 1471–1481.
43. Mata P., Alonso R., Ruiz A., Gonzalez-Juanatey J.R., Badimón L., Díaz-Díaz J.L., et al. *Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso*. *Aten Primaria*. 2015. 47(1): 56–65.
44. Sankatsing R.R., Fouchier S.W., de Haan S., Hutten B.A., de Groot E., Kastelein J.J.P., et al. *Hepatic and Cardiovascular Consequences of Familial Hypobetalipoproteinemia*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005. 25(9): 1979–1984.
45. Do R., Stitzel N.O., Won H.H., Jorgensen A.B., Duga S., Angelica Merlini P., et al. *Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction*. *Nature*. 2015. 518(7537): 102–106.
46. Varbo A., Benn M., Tybjaerg-Hansen A., Jørgensen A.B., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G. *Remnant Cholesterol as a Causal Risk Factor for Ischemic Heart Disease*. *J Am Coll Cardiol*. 2013. 61(4): 427–436.
47. Jørgensen A.B., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. *Loss-of-Function Mutations in APOC3 and Risk of Ischemic Vascular Disease*. *N Engl J Med*. 2014. 371: 32–41.
48. Assmann G. *High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport*. *Atherosclerosis*. 1996. 124: S11–S20.
49. Rader D.J. *Lecithin: Cholesterol Acyltransferase and Atherosclerosis*. *Circulation*. 2009. 120(7): 549–552.
50. Sirtori C.R., Calabresi L., Franceschini G., Baldassarre D., Amato M., Johansson J., et al. *Cardiovascular Status of Carriers of the Apolipoprotein A-I Milano Mutant*. *Circulation*. 2001. 103(15): 1949–1954.
51. Voight B.F., Peloso G.M., Orho-Melander M., Frikke-Schmidt R., Barbalic M., Jensen M.K., et al. *Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study*. *Lancet*. 2012. 380(9841): 572–580.

52. Calabresi L., Gomarasci M., Simonelli S., Bernini F., Franceschini G. HDL and atherosclerosis: Insights from inherited HDL disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2015. 1851(1): 13–18.
53. Hegele R.A. Premature Atherosclerosis Associated With Monogenic Insulin Resistance. *Circulation*. 2001. 103(18): 2225–2229.
54. Simha V., Garg A. Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2006. 17(2): 162–169.
55. Law M., Rudnicka A.R. Statin Safety: A Systematic Review. *Am J Cardiol*. 2006. 97(8): S52–S60.
56. Thompson P.D. Statin-Associated Myopathy. *JAMA*. 2003. 289(13): 1681.
57. Feng Q., Wilke R.A., Baye T.M. Individualized risk for statin-induced myopathy: current knowledge, emerging challenges and potential solutions. *Pharmacogenomics*. 2012. 13(5): 579–594.
58. Sposito A.C., Caramelli B., Fonseca F.A., Bertolami M.C., Afione Neto A., Souza A.D., et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2007. 88 Suppl 1: 2–19.
59. Finn A.V., Nakano M., Narula J., Kolodgie F.D., Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010. 30(7): 1282–1292.
60. Fishbein M.C. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Pathol*. 2010. 19(1): 6–11.
61. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006. 47(8 Suppl): C7–12.
62. Кухарчук В.В., Титов В.Н. Атеросклероз и дислипидемии. В кн.: Руководство по кардиологии. В 4 т. / под ред. Е.И. Чазова. т. 3, с. 15–58. М.: Практика, 2014.
63. Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014. 114(12): 1852–1866.
64. Casscells W., Naghavi M., Willerson J.T. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation*. 2003. 107(16): 2072–2075.
65. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., Finn A.V., Gold H.K., Tuzi T.N., et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005. 25(10): 2054–2061.
66. Casscells W., Hassan K., Vaseghi M.F., Siadaty M.S., Naghavi M., Kirkeide R.L., et al. Plaque blush, branch location, and calcification are angiographic predictors of progression of mild to moderate coronary stenoses. *Am Heart J*. 2003. 145(5): 813–820.
67. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2019.
68. Климов А.Н., Никольчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство для врачей. Издание третье. СПб., 1999.
69. Нозадзе Д.Н., Сергиенко И.В., Балахонova Т.В., Семенова А.Е., Власик Т.Н., Кухарчук В.В. Связь уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с категориями риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2014. (3): 57–63.
70. Нозадзе Д.Н., Семенова А.Е., Каминная В.И., Власик Т.Н., Сергиенко И.В. Липопротеин ассоциированная фосфолипаза А2 – новая позиция в системе стратификации риска? Атеросклероз и дислипидемии. 2011. (1): 41–47.
71. Сафарова М.С., Ежов М.В. Липопротеид(а) как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние вопроса. Атеросклероз и дислипидемии. 2011. (1): 6–18.
72. Nordestgaard V.G., Chapman M.J., Ray K., Boren J., Andreotti F., Watts G.F., et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010. 31(23): 2844–2853.
73. Климов А.Н. Причины и условия развития атеросклероза. В кн.: Превентивная кардиология / под ред. Г.И. Косицкого. М.: Медицина, 1977.
74. Schiffrin E.L. The endothelium of resistance arteries: physiology and role in hypertension. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1996. 54(1): 17–25.
75. Haller H. Endothelial function. General considerations. *Drugs*. 1997. 53 Suppl 1: 1–10.
76. Luscher T.F. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels. *Lung*. 1990. 168 Suppl: 27–34.
77. Modena M.G., Bonetti L., Coppi F., Bursi F., Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2002. 40(3): 505–510.
78. Faraci F.M., Heistad D.D. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev*. 1998. 78(1): 53–97.
79. Hansson G.K., Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2011. 12(3): 204–212.
80. Wever R.M., Luscher T.F., Cosentino F., Rabelink T.J. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 1998. 97(1): 108–112.
81. Ishii H., Tezuka T., Ishikawa H., Takada K., Oida K., Horie S. Oxidized phospholipids in oxidized low-density lipoprotein down-regulate thrombomodulin transcription in vascular endothelial cells through a decrease in the binding of RARbeta-RXRalpha heterodimers and Sp1 and Sp3 to their binding sequences in the TM promoter. *Blood*. 2003. 101(12): 4765–4774.

82. Нозадзе Д.Н., Рвачева А.В., Казначеева Е.И., Сергиенко И.В. Моноциты в развитии и дестабилизации атеросклеротической бляшки. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013. (2): 23–37.
83. Сергиенко И.В., Нозадзе Д.Н., Казначеева Е.И. Влияние хемокинов на формирование атеросклеротического поражения за счет регулирования функции лейкоцитов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012. (3): 37–47.
84. Boring L., Gosling J., Cleary M., Charo I.F. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*. 1998. 394(6696): 894–897.
85. Mosig S., Rennert K., Krause S., Kzhyshkowska J., Neunubel K., Heller R., et al. Different functions of monocyte subsets in familial hypercholesterolemia: potential function of CD14⁺ CD16⁺ monocytes in detoxification of oxidized LDL. *FASEB J*. 2009. 23(3): 866–874.
86. Rose D.M., Alon R., Ginsberg M.H. Integrin modulation and signaling in leukocyte adhesion and migration. *Immunol Rev*. 2007. 218: 126–134.
87. Weber C. Novel mechanistic concepts for the control of leukocyte transmigration: specialization of integrins, chemokines, and junctional molecules. *J Mol Med (Berl)*. 2003. 81(1): 4–19.
88. Zhou Z., Subramanian P., Sevilimis G., Globke B., Soehnlein O., Karshovska E., et al. Lipoprotein-derived lysophosphatidic acid promotes atherosclerosis by releasing CXCL1 from the endothelium. *Cell Metab*. 2011. 13(5): 592–600.
89. Gordon S., Taylor P.R. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol*. 2005. 5(12): 953–964.
90. Varin A., Gordon S. Alternative activation of macrophages: immune function and cellular biology. *Immunobiology*. 2009. 214(7): 630–641.
91. Brocheriou I., Maouche S., Durand H., Braunersreuther V., Le Naour G., Gratchev A., et al. Antagonistic regulation of macrophage phenotype by M-CSF and GM-CSF: implication in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011. 214(2): 316–324.
92. Gordon S., Martinez F.O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*. 2010. 32(5): 593–604.
93. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Kothe K., Muller-Molinier I., Kannookadan S., Utikal J., et al. Mphi1 and Mphi2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. *Immunobiology*. 2006. 211(6–8): 473–486.
94. Butcher M.J., Galkina E.V. Phenotypic and functional heterogeneity of macrophages and dendritic cell subsets in the healthy and atherosclerosis-prone aorta. *Front Physiol*. 2012. 3: 44.
95. Merad M., Sathe P., Helft J., Miller J., Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Ann Rev Immunol*. 2013. 31: 563–604.
96. Choi J.H., Do Y., Cheong C., Koh H., Boscardin S.B., Oh Y.S., et al. Identification of antigen-presenting dendritic cells in mouse aorta and cardiac valves. *J Exp Med*. 2009. 206(3): 497–505.
97. Weber C., Meiler S., Doring Y., Koch M., Drechsler M., Megens R.T., et al. CCL17-expressing dendritic cells drive atherosclerosis by restraining regulatory T cell homeostasis in mice. *J Clin Invest*. 2011. 121(7): 2898–2910.
98. Hansson G.K., Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006. 6(7): 508–519.
99. Prasad K.S., Andre P., Yan Y., Phillips D.R. The platelet CD40L/GP IIb-IIIa axis in atherothrombotic disease. *Curr Opin Hematol*. 2003. 10(5): 356–361.
100. Nguyen V.T., Benveniste E.N. Involvement of STAT-1 and ets family members in interferon-gamma induction of CD40 transcription in microglia/macrophages. *J Biol Chem*. 2000. 275(31): 23674–23684.
101. Mallat Z., Heymes C., Ohan J., Faggini E., Leseche G., Tedgui A. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999. 19(3): 611–616.
102. Huber S.A., Sakkinen P., David C., Newell M.K., Tracy R.P. T helper-cell phenotype regulates atherosclerosis in mice under conditions of mild hypercholesterolemia. *Circulation*. 2001. 103(21): 2610–2616.
103. Mallat Z., Ait-Oufella H., Tedgui A. Regulatory T-cell immunity in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2007. 17(4): 113–118.
104. Nishikawa H., Kato T., Tawara I., Ikeda H., Kuribayashi K., Allen P.M., et al. IFN-gamma controls the generation/activation of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in antitumor immune response. *J Immunol*. 2005. 175(7): 4433–4440.
105. Zhou X., Caligiuri G., Hamsten A., Lefvert A.K., Hansson G.K. LDL immunization induces T-cell-dependent antibody formation and protection against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001. 21(1): 108–114.
106. Drechsler M., Megens R.T., van Zandvoort M., Weber C., Soehnlein O. Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis. *Circulation*. 2010. 122(18): 1837–1845.
107. Soehnlein O., Zernecke A., Eriksson E.E., Rothfuchs A.G., Pham C.T., Herwald H., et al. Neutrophil secretion products pave the way for inflammatory monocytes. *Blood*. 2008. 112(4): 1461–1471.
108. Zhang Z., Cherryholmes G., Chang F., Rose D.M., Schraufstatter I., Shively J.E. Evidence that cathelicidin peptide LL-37 may act as a functional ligand for CXCR2 on human neutrophils. *Eur J Immunol*. 2009. 39(11): 3181–3194.
109. Massberg S., Grahl L., von Bruehl M.L., Manukyan D., Pfeiler S., Goosmann C., et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med*. 2010. 16(8): 887–896.

110. Cole J.E., Navin T.J., Cross A.J., Goddard M.E., Alexopoulou L., Mitra A.T., et al. Unexpected protective role for Toll-like receptor 3 in the arterial wall. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. 108(6): 2372–2377.
111. Kinoshita M., Okada M., Hara M., Furukawa Y., Matsumori A. Mast cell tryptase in mast cell granules enhances MCP-1 and interleukin-8 production in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005. 25(9): 1858–1863.
112. Sun J., Sukhova G.K., Wolters P.J., Yang M., Kitamoto S., Libby P., et al. Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines. *Nat Med*. 2007. 13(6): 719–724.
113. Leskinen M.J., Kovanen P.T., Lindstedt K.A. Regulation of smooth muscle cell growth, function and death in vitro by activated mast cells—a potential mechanism for the weakening and rupture of atherosclerotic plaques. *Biochem Pharmacol*. 2003. 66(8): 1493–1498.
114. Lindstedt K.A., Kovanen P.T. Mast cells in vulnerable coronary plaques: potential mechanisms linking mast cell activation to plaque erosion and rupture. *Curr Opin Lipidol*. 2004. 15(5): 567–573.
115. Shi G.P., Bot I., Kovanen P.T. Mast cells in human and experimental cardiometabolic diseases. *Nat Rev Cardiol*. 2015. 12(11): 643–658.
116. Boytcov S.A., Urazalina S.J., Kukharchuk V.V., Balakhonova T.V., Sergienko I.V. Subclinical arterial wall damage in patients at low to moderate cardiovascular risk. *Acta Cardiol*. 2015. 70(3): 274–281.
117. Galkina E., Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annu Rev Immunol*. 2009. 27: 165–197.
118. Williams K.J., Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995. 15(5): 551–561.
119. Tabas I., Williams K.J., Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007. 116(16): 1832–1844.
120. Tellides G., Tereb D.A., Kirkiles-Smith N.C., Kim R.W., Wilson J.H., Schechner J.S., et al. Interferon-gamma elicits arteriosclerosis in the absence of leukocytes. *Nature*. 2000. 403(6766): 207–211.
121. Ward M.R., Pasterkamp G., Yeung A.C., Borst C. Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2000. 102(10): 1186–1191.
122. Amento E.P., Ehsani N., Palmer H., Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*. 1991. 11(5): 1223–1230.
123. Van Lint P., Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2007. 82(6): 1375–1381.
124. Johnson J.L., George S.J., Newby A.C., Jackson C.L. Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9, and 12 on atherosclerotic plaque stability in mouse brachiocephalic arteries. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. 102(43): 15575–15580.
125. Домбровский А.Л., Сергиенко И.В., Рвачева А.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Содержание эндотелиальных прогениторных клеток фенотипа CD 34+/CD 133+/CD 309+, а также факторов ангиогенеза в крови у больных ИБС. *Терапевт*. 2015. 7: 23–29.
126. Lolmede K., Campana L., Vezzoli M., Bosurgi L., Tonlorenzi R., Clementi E., et al. Inflammatory and alternatively activated human macrophages attract vessel-associated stem cells, relying on separate HMGB1- and MMP-9-dependent pathways. *J Leukoc Biol*. 2009. 85(5): 779–787.
127. Rohde E., Malischnik C., Thaler D., Maierhofer T., Linkesch W., Lanzer G., et al. Blood monocytes mimic endothelial progenitor cells. *Stem Cells*. 2006. 24(2): 357–367.
128. Heissig B., Hattori K., Dias S., Friedrich M., Ferris B., Hackett N.R., et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell*. 2002. 109(5): 625–637.
129. Abbott J.D., Huang Y., Liu D., Hickey R., Krause D.S., Giordano F.J. Stromal cell-derived factor-1alpha plays a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in the absence of injury. *Circulation*. 2004. 110(21): 3300–3305.
130. Dentelli P., Rosso A., Balsamo A., Colmenares Benedetto S., Zeoli A., Pegoraro M., et al. C-KIT, by interacting with the membrane-bound ligand, recruits endothelial progenitor cells to inflamed endothelium. *Blood*. 2007. 109(10): 4264–4271.
131. Lataillade J.J., Domenech J., Le Bousse-Kerdiles M.C. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)/CXCR4 couple plays multiple roles on haematopoietic progenitors at the border between the old cytokine and new chemokine worlds: survival, cell cycling and trafficking. *Eur Cytokine Netw*. 2004. 15(3): 177–188.
132. Petit I., Jin D., Rafii S. The SDF-1-CXCR4 signaling pathway: a molecular hub modulating neo-angiogenesis. *Trends Immunol*. 2007. 28(7): 299–307.
133. Aicher A., Heeschen C., Mildner-Rihm C., Urbich C., Ihling C., Technau-Ihling K., et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med*. 2003. 9(11): 1370–1376.
134. Ceradini D.J., Kulkarni A.R., Callaghan M.J., Tepper O.M., Bastidas N., Kleinman M.E., et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med*. 2004. 10(8): 858–864.
135. Zhang Q., Yin H., Liu P., Zhang H., She M. Essential role of HDL on endothelial progenitor cell proliferation with PI3K/Akt/cyclin D1 as the signal pathway. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010. 235(9): 1082–1092.

136. Zampetaki A., Kirton J.P., Xu Q. Vascular repair by endothelial progenitor cells. *Cardiovasc Res.* 2008. 78(3): 413–421.
137. de Boer H.C., Verseyden C., Ulfman L.H., Zwaginga J.J., Bot I., Biessen E.A., et al. Fibrin and activated platelets cooperatively guide stem cells to a vascular injury and promote differentiation towards an endothelial cell phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006. 26(7): 1653–1659.
138. Langer H., May A.E., Daub K., Heinzmann U., Lang P., Schumm M., et al. Adherent platelets recruit and induce differentiation of murine embryonic endothelial progenitor cells to mature endothelial cells in vitro. *Circ Res.* 2006. 98(2): e2–10.
139. Lev E.I., Estrov Z., Aboulfatova K., Harris D., Granada J.F., Alviar C., et al. Potential role of activated platelets in homing of human endothelial progenitor cells to subendothelial matrix. *Thromb Haemost.* 2006. 96(4): 498–504.
140. Xu Q. Stem cells and transplant arteriosclerosis. *Circ Res.* 2008. 102(9): 1011–1024.
141. Zeng L., Xiao Q., Margariti A., Zhang Z., Zampetaki A., Patel S., et al. HDAC3 is crucial in shear- and VEGF-induced stem cell differentiation toward endothelial cells. *J Cell Biol.* 2006. 174(7): 1059–1069.
142. Kullo I.J., Edwards W.D., Schwartz R.S. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications. *Ann Intern Med.* 1998. 129(12): 1050–1060.
143. Koldgie F.D., Gold H.K., Burke A.P., Fowler D.R., Kruth H.S., Weber D.K., et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med.* 2003. 349(24): 2316–2325.
144. Bodary P.F., Gu S., Shen Y., Hasty A.H., Buckler J.M., Eitzman D.T. Recombinant leptin promotes atherosclerosis and thrombosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005. 25(8): e119–122.
145. Epstein S.E., Stabile E., Kinnaird T., Lee C.W., Clavijo L., Burnett M.S. Janus phenomenon: the interrelated tradeoffs inherent in therapies designed to enhance collateral formation and those designed to inhibit atherogenesis. *Circulation.* 2004. 109(23): 2826–2831.
146. Mallat Z., Corbaz A., Scoazec A., Gruber P., Alouani S., Esposito B., et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res.* 2001. 89(7): E41–45.
147. Kuhlencordt P.J., Chen J., Han F., Astern J., Huang P.L. Genetic deficiency of inducible nitric oxide synthase reduces atherosclerosis and lowers plasma lipid peroxides in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation.* 2001. 103(25): 3099–3104.
148. Doherty T.M., Asotra K., Fitzpatrick L.A., Qiao J.H., Wilkin D.J., Detrano R.C., et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003. 100(20): 11201–11206.
149. Otsuka F., Finn A.V., Virmani R. Do vulnerable and ruptured plaques hide in heavily calcified arteries? *Atherosclerosis.* 2013. 229(1): 34–37.
150. Shao J.S., Cai J., Towler D.A. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006. 26(7): 1423–1430.
151. Wexler L., Brundage B., Crouse J., Detrano R., Fuster V., Maddahi J., et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation.* 1996. 94(5): 1175–1192.
152. Abedin M., Tintut Y., Demer L.L. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004. 24(7): 1161–1170.
153. Bostrom K., Watson K.E., Horn S., Wortham C., Herman I.M., Demer L.L. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993. 91(4): 1800–1809.
154. Dhore C.R., Cleutjens J.P., Lutgens E., Cleutjens K.B., Geusens P.P., Kitslaar P.J., et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001. 21(12): 1998–2003.
155. Golliged J., McCann M., Mangan S., Lam A., Karan M. Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2004. 35(7): 1636–1641.
156. Kockx M.M., Herman A.G. Apoptosis in atherosclerosis: beneficial or detrimental? *Cardiovasc Res.* 2000. 45(3): 736–746.
157. Littlewood T.D., Bennett M.R. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2003. 14(5): 469–475.
158. Geng Y.J., Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002. 22(9): 1370–1380.
159. Kim Y.M., Talanian R.V., Li J., Billiar T.R. Nitric oxide prevents IL-1beta and IFN-gamma-inducing factor (IL-18) release from macrophages by inhibiting caspase-1 (IL-1beta-converting enzyme). *J Immunol.* 1998. 161(8): 4122–4128.
160. Boyle J.J., Weissberg P.L., Bennett M.R. Tumor necrosis factor-alpha promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003. 23(9): 1553–1558.
161. Zernecke A., Bot I., Djalali-Talab Y., Shagdarsuren E., Bidzhikov K., Meiler S., et al. Protective role of CXC receptor 4/CXC ligand 12 unveils the importance of neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res.* 2008. 102(2): 209–217.
162. Soehnlein O., Lindbom L. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2010. 10(6): 427–439.
163. Esmon C.T. The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res.* 2004. 114(5–6): 321–327.

164. Klein N.J., Shennan G.I., Heyderman R.S., Levin M. Alteration in glycosaminoglycan metabolism and surface charge on human umbilical vein endothelial cells induced by cytokines, endotoxin and neutrophils. *J Cell Sci.* 1992. 102 (Pt 4): 821–832.
165. Conway E.M., Van de Wouwer M., Pollefeyt S., Jurk K., Van Aken H., De Vriese A., et al. The lectin-like domain of thrombomodulin confers protection from neutrophil-mediated tissue damage by suppressing adhesion molecule expression via nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Exp Med.* 2002. 196(5): 565–577.
166. Scarpati E.M., Sadler J.E. Regulation of endothelial cell coagulant properties. Modulation of tissue factor, plasminogen activator inhibitors, and thrombomodulin by phorbol 12-myristate 13-acetate and tumor necrosis factor. *J Biol Chem.* 1989. 264(34): 20705–20713.
167. Burstein S.A. Platelets and cytokines. *Curr Opin Hematol.* 1994. 1(5): 373–380.
168. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020. 41(1): 111–188.
169. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
170. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2017. 20(1): 13–41.
171. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.П. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016. 2: 104–112.
172. American Diabetes A. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018. 41(5): 917–928.
173. Hogan P., Dall T., Nikolov P., American Diabetes A. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care.* 2003. 26(3): 917–932.
174. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., Чеберда А.Е. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. *Сахарный диабет.* 2017. 2: 403–419.
175. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsen B., Lahti K., Nissen M., et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001. 24(4): 683–689.
176. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Клинические рекомендации.* 2013.
177. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Москва. 2017.
178. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004. 364(9438): 937–952.
179. Калашникова М.Ф., Суццов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы. *Сахарный диабет.* 2014. Т. 17. № 3. С. 5–16.
180. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ишемической болезнью сердца по данным регистра ПРОГНОЗ-ИБС. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015. 11(6): 571–576.
181. Emerging Risk Factors C., Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010. 375(9733): 2215–2222.
182. Diabetes C., Complications Trial Research G., Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993. 329(14): 977–986.
183. White N.H., Sun W., Cleary P.A., Tamborlane W.V., Danis R.P., Hainsworth D.P., et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes.* 2010. 59(5): 1244–1253.
184. Su G., Mi S.H., Tao H., Li Z., Yang H.X., Zheng H., et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2013. 36(4): 1026–1032.
185. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998. 317(7160): 703–713.
186. Emerging Risk Factors C., Di Angelantonio E., Gao P., Khan H., Butterworth A.S., Wormser D., et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA.* 2014. 311(12): 1225–1233.
187. Su G., Mi S., Tao H., Li Z., Yang H., Zheng H., et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2011. 10: 19.
188. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2019. 22(1): 1–144.

189. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. Клинические рекомендации ПКО, НОНР РАЗ, РМОАГ, НОА, РНМОТ. Российский кардиологический журнал. 2014. 8(112): 7–37.
190. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013. 34(28): 2159–2219.
191. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016. 37(29): 2315–2381.
192. Pastromas S., Terzi A.B., Tousoulis D., Koulouris S. Postprandial lipemia: an under-recognized atherogenic factor in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2008. 126(1): 3–12.
193. Sniderman A.D., Lamarche B., Tilley J., Seccombe D., Frohlich J. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002. 25(3): 579–582.
194. Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T., Pyoral K., Laakso M. Type 2 diabetes as a «coronary heart disease equivalent»: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005. 28(12): 2901–2907.
195. Scott R., O'Brien R., Fulcher G., Pardy C., D'Emden M., Tse D., et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009. 32(3): 493–498.
196. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C., Maroni J., Szarek M., Grundy S.M., et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007. 357(13): 1301–1310.
197. Krauss R.M., Siri P.W. Dyslipidemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am*. 2004. 88(4): 897–909. x.
198. Adiels M., Olofsson S.O., Taskinen M.R., Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008. 28(7): 1225–1236.
199. Solano M.P., Goldberg R.B. Management of dyslipidemia in diabetes. *Cardiol Rev*. 2006. 14(3): 125–135.
200. Yang H., Fogo A.B., Kon V. Kidneys: key modulators of high-density lipoprotein levels and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016. 25(3): 174–179.
201. Figueira M.F., Castiglione R.C., de Lemos Barbosa C.M., Ornellas F.M., da Silva Feltran G., Morales M.M., et al. Diabetic rats present higher urinary loss of proteins and lower renal expression of megalin, cubilin, CIC-5, and CFTR. *Physiol Rep*. 2017. 5(13): e13335.
202. Sniderman A.D., Scantlebury T., Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapoB: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2001. 135(6): 447–459.
203. Krentz A.J. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2003. 5 Suppl 1: S19–27.
204. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids*. 2010. 45(10): 907–914.
205. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A., Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 2013. 34(31): 2436–2443.
206. Hink U., Li H., Mollnau H., Oelze M., Matheis E., Hartmann M., et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res*. 2001. 88(2): E14–22.
207. Schuster H., Barter P.J., Stender S., Cheung R.C., Bonnet J., Morrell J.M., et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J*. 2004. 147(4): 705–713.
208. Уразалина С.Ж., Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Драпкина О.М. Субклинический атеросклероз - роль в стратификации сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклероз и дислипидемии. 2012. 2(7): 13–18.
209. Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Драпкина О.М., Семенова А.Е., et al. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. 3: 82–86.
210. Catapano A.L., Reiner Z., De Backer G., Graham I., Taskinen M.R., 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): 3–46.
211. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016.
212. Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Затеициков Д.А., Ежов М.В., et al. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус совета экспертов. Атеросклероз и дислипидемии. 2018. 4(33): 8–16.

213. Massi-Benedetti M., Board C.-A. The cost of diabetes Type II in Europe: the CODE-2 Study. *Diabetologia*. 2002. 45(7): S1–4.
214. Hernandez-Ojeda J., Roman-Pintos L.M., Rodriguez-Carrizalez A.D., Troyo-Sanroman R., Cardona-Munoz E.G., Alatorre-Carranza Mdel P., et al. Effect of rosuvastatin on diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase IIa study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014. 7: 401–407.
215. Zethelius B., Berglund L., Sundström J., Ingelsson E., Basu S., Larsson A., et al. Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes. *N Eng J Med*. 2008. 358(20): 2107–2116.
216. Нозадзе Д.Н., Бурмистенко О.С., Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Балахонова Т.В., Власик Т.Н. Инструментальные и лабораторные методы в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек. Атеросклероз и дислипидемии. 2013. 3: 4–11.
217. Burke A.P. Elevated C-Reactive Protein Values and Atherosclerosis in Sudden Coronary Death: Association With Different Pathologies. *Circulation*. 2002. 105(17): 2019–2023.
218. Verma S., Devaraj S., Jialal I. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation*. 2006. 113(17): 2135–2150; discussion 2150.
219. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M., Eda S., Eiriksdottir G., Rumley A., et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Eng J Med*. 2004. 350(14): 1387–1397.
220. Caslake M.J., Packard C.J., Suckling K.E., Holmes S.D., Chamberlain P., Macphee C.H. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2000. 150(2): 413–419.
221. Quinn M.T., Parthasarathy S., Steinberg D. Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988. 85(8): 2805–2809.
222. Hakkinen T., Luoma J.S., Hiltunen M.O., Macphee C.H., Milliner K.J., Patel L., et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase, Is Expressed by Macrophages in Human and Rabbit Atherosclerotic Lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999. 19(12): 2909–2917.
223. Singh U., Zhong S., Xiong M., Li T.-b., Sniderman A., Teng B.-B. Increased plasma non-esterified fatty acids and platelet-activating factor acetylhydrolase are associated with susceptibility to atherosclerosis in mice. *Clin Sci*. 2004. 106(4): 421–432.
224. Memon R.A., Fuller J., Moser A.H., Feingold K.R., Grunfeld C. In vivo regulation of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase during the acute phase response. *Am J Physiol*. 1999. 277(1 Pt 2): R94–103.
225. Нозадзе Д.Н., Балахонова Т.В., Сергиенко И.В., Погорелова О.А., Урозалина С.Д., Семенова А.Е. Связь массы и активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с выраженностью атеросклеротического поражения сонных артерий у больных различных категорий риска. Атеросклероз и дислипидемии. 2013. (4): 39–46.
226. Gerber Y., Dunlay S.M., Jaffe A.S., McConnell J.P., Weston S.A., Killian J.M., et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 levels in heart failure: Association with mortality in the community. *Atherosclerosis*. 2009. 203(2): 593–598.
227. Brilakis E.S., Khera A., Saeed B., Banerjee S., McGuire D.K., Murphy S.A., et al. Association of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Mass and Activity with Coronary and Aortic Atherosclerosis: Findings from the Dallas Heart Study. *Clin Chem*. 2008. 54(12): 1975–1981.
228. Wassertheil-Smolter S., Kooperberg C., McGinn A.P., Kaplan R.C., Hsia J., Hendrix S.L., et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, Hormone Use, and the Risk of Ischemic Stroke in Postmenopausal Women. *Hypertension*. 2008. 51(4): 1115–1122.
229. Möckel M., Müller R., Vollert J.O., Müller C., Danne O., Gareis R., et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: a multi-marker approach. *Clin Res Cardiol*. 2007. 96(9): 604–612.
230. Garza C.A., Montori V.M., McConnell J.P., Somers V.K., Kullo I.J., Lopez-Jimenez F. Association Between Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007. 82(2): 159–165.
231. Ballantyne C.M. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Risk for Incident Coronary Heart Disease in Middle-Aged Men and Women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2004. 109(7): 837–842.
232. Hassan M. STABILITY and SOLID-TIMI 52: Lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a biomarker or risk factor for cardiovascular diseases. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015. 2015: 6.
233. Rattazzi M., Puato M., Faggin E., Bertipaglia B., Zambon A., Pauletto P. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease. *J Hypertens*. 2003. 21(10): 1787–1803.
234. Schieffer B., Schieffer E., Hilfiker-Kleiner D., Hilfiker A., Kovanen P.T., Kaartinen M., et al. Expression of Angiotensin II and Interleukin 6 in Human Coronary Atherosclerotic Plaques : Potential Implications for Inflammation and Plaque Instability. *Circulation*. 2000. 101(12): 1372–1378.

235. Biasucci L.M., Liuzzo G., Fantuzzi G., Caligiuri G., Rebuzzi A.G., Ginnetti F., et al. Increasing Levels of Interleukin (IL)-1Ra and IL-6 During the First 2 Days of Hospitalization in Unstable Angina Are Associated With Increased Risk of In-Hospital Coronary Events. *Circulation*. 1999. 99(16): 2079–2084.
236. Lindmark E., Diderholm E., Wallentin L., Siegbahn A. Relationship Between Interleukin 6 and Mortality in Patients With Unstable Coronary Artery Disease. *JAMA*. 2001. 286(17): 2107.
237. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma Concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men. *Circulation*. 2000. 101(15): 1767–1772.
238. Volpato S., Guralnik J.M., Ferrucci L., Balfour J., Chaves P., Fried L.P., et al. Cardiovascular Disease, Interleukin-6, and Risk of Mortality in Older Women: The Women's Health and Aging Study. *Circulation*. 2001. 103(7): 947–953.
239. Tiret L. Genetic Analysis of the Interleukin-18 System Highlights the Role of the Interleukin-18 Gene in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2005. 112(5): 643–650.
240. Blankenberg S., Luc G., Ducimetiere P., Arveiler D., Ferrieres J., Amouyel P., et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation*. 2003. 108(20): 2453–2459.
241. Koenig W., Khuseynova N., Baumert J., Thorand B., Loewel H., Chambless L., et al. Increased Concentrations of C-Reactive Protein and IL-6 but not IL-18 Are Independently Associated With Incident Coronary Events in Middle-Aged Men and Women: Results From the MONICA/KORA Augsburg Case-Cohort Study, 1984–2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006. 26(12): 2745–2751.
242. Baldus S. Myeloperoxidase Serum Levels Predict Risk in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2003. 108(12): 1440–1445.
243. Brennan M.-L., Penn M.S., Van Lente F., Nambi V., Shishehbor M.H., Aviles R.J., et al. Prognostic Value of Myeloperoxidase in Patients with Chest Pain. *N Eng J Med*. 2003. 349(17): 1595–1604.
244. Galis Z.S., Sukhova G.K., Lark M.W., Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994. 94(6): 2493–2503.
245. Jones C. Matrix metalloproteinases A review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res*. 2003. 59(4): 812–823.
246. Blankenberg S. Plasma Concentrations and Genetic Variation of Matrix Metalloproteinase 9 and Prognosis of Patients With Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2003. 107(12): 1579–1585.
247. Heeschen C. Prognostic Value of Placental Growth Factor in Patients With Acute Chest Pain. *JAMA*. 2004. 291(4): 435.
248. Lenderink T., Heeschen C., Fichtlscherer S., Dimmeler S., Hamm C.W., Zeiher A.M., et al. Elevated Placental Growth Factor Levels Are Associated With Adverse Outcomes at Four-Year Follow-Up in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006. 47(2): 307–311.
249. Blake G.J. Soluble CD40 Ligand Levels Indicate Lipid Accumulation in Carotid Atheroma: An In Vivo Study With High-Resolution MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002. 23(1): 11e-14.
250. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W., van den Brand M.J., Boersma E., Zeiher A.M., et al. Soluble CD40 Ligand in Acute Coronary Syndromes. *N Eng J Med*. 2003. 348(12): 1104–1111.
251. Falk E., Shah P.K., Fuster V. Coronary Plaque Disruption. *Circulation*. 1995. 92(3): 657–671.
252. Kwee R.M., van Oostenbrugge R.J., Hofstra L., Teule G.J., van Engelshoven J.M.A., Mess W.H., et al. Identifying vulnerable carotid plaques by noninvasive imaging. *Neurology*. 2008. 70(Issue 24, Part 2): 2401–2409.
253. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S., Bacharach J.M., Barr J.D., Bush R.L., et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2011. 57(8): 1002–1044.
254. Coli S., Magnoni M., Sangiorgi G., Marrocco-Trischitta M.M., Melisurgo G., Mauriello A., et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of Intraplaque Neovascularization in Carotid Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2008. 52(3): 223–230.
255. Owen D.R., Shalhoub J., Miller S., Gauthier T., Doryforou O., Davies A.H., et al. Inflammation within Carotid Atherosclerotic Plaque: Assessment with Late-Phase Contrast-enhanced US 1. *Radiology*. 2010. 255(2): 638–644.
256. Lindner J.R., Coggins M.P., Kaul S., Klibanov A.L., Brandenburger G.H., Ley K. Microbubble Persistence in the Microcirculation During Ischemia/Reperfusion and Inflammation Is Caused by Integrin- and Complement-Mediated Adherence to Activated Leukocytes. *Circulation*. 2000. 101(6): 668–675.
257. Tsutsui J.M., Xie F., Cano M., Chomas J., Phillips P., Radio S.J., et al. Detection of retained microbubbles in carotid arteries with real-time low mechanical index imaging in the setting of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2004. 44(5): 1036–1046.
258. Staub D., Patel M.B., Tibrewala A., Ludden D., Johnson M., Espinosa P., et al. Vasa Vasorum and Plaque Neovascularization on Contrast-Enhanced Carotid Ultrasound Imaging Correlates With Cardiovascular Disease and Past Cardiovascular Events. *Stroke*. 2009. 41(1): 41–47.
259. Xiong L., Deng Y.-B., Zhu Y., Liu Y.-N., Bi X.-J. Correlation of Carotid Plaque Neovascularization Detected by Using Contrast-enhanced US with Clinical Symptoms 1. *Radiology*. 2009. 251(2): 583–589.

260. Leber A.W., Becker A., Knez A., von Ziegler F., Sirol M., Nikolaou K., et al. Accuracy of 64-Slice Computed Tomography to Classify and Quantify Plaque Volumes in the Proximal Coronary System. *J Am Coll Cardiol*. 2006. 47(3): 672–677.
261. Ozaki Y., Okumura M., Ismail T.F., Motoyama S., Naruse H., Hattori K., et al. Coronary CT angiographic characteristics of culprit lesions in acute coronary syndromes not related to plaque rupture as defined by optical coherence tomography and angiscopy. *Eur Heart J*. 2011. 32(22): 2814–2823.
262. Motoyama S., Sarai M., Harigaya H., Anno H., Inoue K., Hara T., et al. Computed Tomographic Angiography Characteristics of Atherosclerotic Plaques Subsequently Resulting in Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 54(1): 49–57.
263. Motoyama S., Kondo T., Anno H., Sugiura A., Ito Y., Mori K., et al. Atherosclerotic Plaque Characterization by 0.5-mm-Slice Multislice Computed Tomographic Imaging. *Circulation J*. 2007. 71(3): 363–366.
264. Kashiwagi M., Tanaka A., Kitabata H., Ozaki Y., Komukai K., Tanimoto T., et al. Comparison of diagnostic accuracy between multidetector computed tomography and virtual histology intravascular ultrasound for detecting optical coherence tomography-derived fibroatheroma. *Cardiovasc Int Ther*. 2013. 29(2): 102–108.
265. Hyafil F., Cornily J.-C., Feig J.E., Gordon R., Vucic E., Amirbekian V., et al. Noninvasive detection of macrophages using a nanoparticulate contrast agent for computed tomography. *Nat Med*. 2007. 13(5): 636–641.
266. Otsuka M., Bruining N., Van Pelt N.C., Mollet N.R., Ligthart J.M.R., Vourvouri E., et al. Quantification of Coronary Plaque by 64-slice Computed Tomography: A Comparison with Quantitative Intracoronary Ultrasound. *Invest Radiol*. 2008. 43(5): 314–321.
267. Hoffmann U., Moselewski F., Nieman K., Jang I.-K., Ferencik M., Rahman A.M., et al. Noninvasive Assessment of Plaque Morphology and Composition in Culprit and Stable Lesions in Acute Coronary Syndrome and Stable Lesions in Stable Angina by Multidetector Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006. 47(8): 1655–1662.
268. Pundziute G., Schuijff J.D., Jukema J.W., Decramer I., Sarno G., Vanhoenacker P.K., et al. Head-to-Head Comparison of Coronary Plaque Evaluation Between Multislice Computed Tomography and Intravascular Ultrasound Radiofrequency Data Analysis. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2008. 1(2): 176–182.
269. Yamamoto H., Kitagawa T., Ohashi N., Utsunomiya H., Kunita E., Oka T., et al. Noncalcified atherosclerotic lesions with vulnerable characteristics detected by coronary CT angiography and future coronary events. *J Cardiovasc Comp Tomogr*. 2013. 7(3): 192–199.
270. Otsuka K., Fukuda S., Tanaka A., Nakanishi K., Taguchi H., Yoshizawa M., et al. Prognosis of vulnerable plaque on computed tomographic coronary angiography with normal myocardial perfusion image. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013. 15(3): 332–340.
271. Kristensen T.S., Kofoed K.F., Kühl J.T., Nielsen W.B., Nielsen M.B., Kelbæk H. Prognostic Implications of Nonobstructive Coronary Plaques in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011. 58(5): 502–509.
272. Fayad Z.A., Fuster V., Fallon J.T., Jayasundera T., Worthley S.G., Helft G., et al. Noninvasive In Vivo Human Coronary Artery Lumen and Wall Imaging Using Black-Blood Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*. 2000. 102(5): 506–510.
273. Botnar R.M., Stuber M., Kissinger K.V., Kim W.Y., Spuentrup E., Manning W.J. Noninvasive Coronary Vessel Wall and Plaque Imaging With Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*. 2000. 102(21): 2582–2587.
274. Fayad Z., Fuster V. Characterization of Atherosclerotic Plaques by Magnetic Resonance Imaging. *Ann N Y Acad Sci*. 2006. 902(1): 173–186.
275. Mitsumori L.M., Hatsukami T.S., Ferguson M.S., Kerwin W.S., Cai J., Yuan C. In vivo accuracy of multisequence MR imaging for identifying unstable fibrous caps in advanced human carotid plaques. *J Magn Reson Imaging*. 2003. 17(4): 410–420.
276. Fayad Z.A. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Noninvasive Coronary Angiography and Plaque Imaging: Current and Potential Future Concepts. *Circulation*. 2002. 106(15): 2026–2034.
277. Nemirovsky D. Imaging of High-Risk Plaque. *Cardiology*. 2004. 100(4): 160–175.
278. Schmid M., Pflederer T., Jang I.-K., Ropers D., Sei K., Daniel W.G., et al. Relationship between degree of remodeling and CT attenuation of plaque in coronary atherosclerotic lesions: An in-vivo analysis by multi-detector computed tomography. *Atherosclerosis*. 2008. 197(1): 457–464.
279. Saam T., Hatsukami T.S., Takaya N., Chu B., Underhill H., Kerwin W.S., et al. The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: noninvasive MR imaging for characterization and assessment. *Radiology*. 2007. 244(1): 64–77.
280. Johnstone M.T., Botnar R.M., Perez A.S., Stewart R., Quist W.C., Hamilton J.A., et al. In Vivo Magnetic Resonance Imaging of Experimental Thrombosis in a Rabbit Model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001. 21(9): 1556–1560.
281. Gerretsen S., Kessels A.G., Nelemans P.J., Dijkstra J., Reiber J.H.C., van der Geest R.J., et al. Detection of coronary plaques using MR coronary vessel wall imaging: validation of findings with intravascular ultrasound. *Eur Radiol*. 2012. 23(1): 115–124.
282. He Y., Zhang Z., Dai Q., Zhou Y., Yang Y., Yu W., et al. Accuracy of MRI to identify the coronary artery plaque: A comparative study with intravascular ultrasound. *J Magn Reson Imaging*. 2011. 35(1): 72–78.
283. Noguchi T., Kawasaki T., Tanaka A., Yasuda S., Goto Y., Ishihara M., et al. High-Intensity Signals in Coronary Plaques on Noncontrast T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Novel Determinant of Coronary Events. *J Am Coll Cardiol*. 2014. 63(10): 989–999.

284. Liu X., Zhao X., Huang J., Francois C.J., Tuite D., Bi X., et al. Comparison of 3D Free-Breathing Coronary MR Angiography and 64-MDCT Angiography for Detection of Coronary Stenosis in Patients with High Calcium Scores. *American Journal of Roentgenology*. 2007. 189(6): 1326–1332.
285. Maintz D. Selective coronary artery plaque visualization and differentiation by contrast-enhanced inversion prepared MRI. *Eur Heart J*. 2006. 27(14): 1732–1736.
286. Ibrahim T., Makowski M.R., Jankauskas A., Maintz D., Karch M., Schachoff S., et al. Serial Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging Demonstrates Regression of Hyperenhancement Within the Coronary Artery Wall in Patients After Acute Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009. 2(5): 580–588.
287. Matter C.M., Stuber M., Nahrendorf M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? *Eur Heart J*. 2009. 30(21): 2566–2574.
288. Anderson S.A., Rader R.K., Westlin W.F., Null C., Jackson D., Lanza G.M., et al. Magnetic resonance contrast enhancement of neovasculature with alpha(v)beta(3)-targeted nanoparticles. *Magn Reson Med*. 2000. 44(3): 433–439.
289. Hamilton A.J., Huang S.-L., Warnick D., Rabbat M., Kane B., Nagaraj A., et al. Intravascular ultrasound molecular imaging of atheroma components in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2004. 43(3): 453–460.
290. Kelly K.A. Detection of Vascular Adhesion Molecule-1 Expression Using a Novel Multimodal Nanoparticle. *Circ Res*. 2005. 96(3): 327–336.
291. Winter P.M. Molecular Imaging of Angiogenesis in Early-Stage Atherosclerosis With v3-Integrin-Targeted Nanoparticles. *Circulation*. 2003. 108(18): 2270–2274.
292. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Томографические методы диагностики при оценке перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011. 56(3): 74–79.
293. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Томографические методы в оценке перфузии миокарда. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2010. Т. 91. 91(3): 10–14.
294. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Современные возможности радионуклидной диагностики при артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2016. 13(1): 22–28.
295. Аншелес А.А., Шиголева Я.В., Сергиенко И.В., Терещенко С.Н. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиологический вестник*. 2016. 9(1): 24–33.
296. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломьяный В.В., Сергиенко В.Б. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2012. 7(2): 10–16.
297. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломьяный В.В., Сергиенко В.Б. Клиническая значимость радионуклидной диагностики при решении вопросов направления больных ИБС на коронароангиографию. *Терапевт*. 2012. 9: 34–41.
298. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Иванов К.П., Миронов С.П. Методические рекомендации: перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда. *Кардиологический вестник*. 2015. 10(2): 6–21.
299. Аншелес А.А., Халикова Э.И., Рыжикова О.А. Способ количественной оценки нарушений перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Медицинская физика*. 2016. 69(1): 46–53.
300. Аншелес А.А., Мартиросян Л.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Новые подходы к количественной оценке начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015. 5: 17–26.
301. Аншелес А.А. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014. 95(2): 5–20.
302. Ohtsuki K., Hayase M., Akashi K., Kojiwada S., Strauss H.W. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 receptor expression in experimental atherosclerotic lesions: an autoradiographic study. *Circulation*. 2001. 104(2): 203–208.
303. Haubner R. Alphavbeta3-integrin imaging: a new approach to characterize angiogenesis? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006. 33 Suppl 1: 54–63.
304. Virgolini I., Rauscha F., Lupattelli G., Angelberger P., Ventura A., O'Grady J., et al. Autologous low-density lipoprotein labelling allows characterization of human atherosclerotic lesions in vivo as to presence of foam cells and endothelial coverage. *Eur J Nucl Med*. 1991. 18(12): 948–951.
305. Choudhary S., Higgins C.L., Chen I.Y., Reardon M., Lawrie G., Vick G.W., 3rd, et al. Quantitation and localization of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid endarterectomy tissues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006. 26(10): 2351–2358.
306. Greco C., Di Loreto M., Ciavolella M., Banci M., Taurino M., Cerquetani E., et al. Immunodetection of human atherosclerotic plaque with 125I-labeled monoclonal antifibrin antibodies. *Atherosclerosis*. 1993. 100(2): 133–139.
307. Tawakol A., Migrino R.Q., Bashian G.G., Bedri S., Vermlyen D., Cury R.C., et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006. 48(9): 1818–1824.

308. Rudd J.H., Myers K.S., Bansilal S., Machac J., Pinto C.A., Tong C., et al. Atherosclerosis inflammation imaging with 18F-FDG PET: carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations. *J Nucl Med.* 2008. 49(6): 871–878.
309. Lee S.J., On Y.K., Lee E.J., Choi J.Y., Kim B.T., Lee K.H. Reversal of vascular 18F-FDG uptake with plasma high-density lipoprotein elevation by atherogenic risk reduction. *J Nucl Med.* 2008. 49(8): 1277–1282.
310. Rogers I.S., Nasir K., Figueroa A.L., Cury R.C., Hoffmann U., Vermylen D.A., et al. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010. 3(4): 388–397.
311. Rominger A., Saam T., Wolpers S., Cyran C.C., Schmidt M., Foerster S., et al. 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med.* 2009. 50(10): 1611–1620.
312. Lee D.H., Lee S.J., Lee D.J., Kwon S.H., Jo K.S., An Y.S., et al. Carotid Artery FDG Uptake May Serve as a Biomarker for Cardiovascular Risk Stratification in Asymptomatic Adults. *Nucl Med Mol Imaging.* 2014. 48(3): 196–202.
313. Сергиенко В.Б., Почковская Е.В., Манукова В.А., Рудас М.С. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике атеросклеротических бляшек у онкологических больных. *Терапевтический архив.* 2010. 4(82): 45–48.
314. Proudfoot D., Shanahan C.M., Weissberg P.L. Vascular calcification: new insights into an old problem. *J Pathol.* 1998. 185(1): 1–3.
315. Rudd J.H., Narula J., Strauss H.W., Virmani R., Machac J., Klimas M., et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation by fluorodeoxyglucose with positron emission tomography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2010. 55(23): 2527–2535.
316. Rudd J.H., Warburton E.A., Fryer T.D., Jones H.A., Clark J.C., Antoun N., et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation.* 2002. 105(23): 2708–2711.
317. Cheng V.Y., Slomka P.J., Le Meunier L., Tamarappoo B.K., Nakazato R., Dey D., et al. Coronary arterial 18F-FDG uptake by fusion of PET and coronary CT angiography at sites of percutaneous stenting for acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *J Nucl Med.* 2012. 53(4): 575–583.
318. Matter C.M., Wyss M.T., Meier P., Spath N., von Lukowicz T., Lohmann C., et al. 18F-choline images murine atherosclerotic plaques ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006. 26(3): 584–589.
319. Ben-Haim S., Kupzov E., Tamir A., Israel O. Evaluation of 18F-FDG uptake and arterial wall calcifications using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2004. 45(11): 1816–1821.
320. Batarseh A., Papadopoulos V. Regulation of translocator protein 18 kDa (TSPO) expression in health and disease states. *Mol Cell Endocrinol.* 2010. 327(1–2): 1–12.
321. Imaizumi M., Briard E., Zoghbi S., Gourley J.P., Hong J., Fujimura Y., et al. Brain and whole-body imaging in nonhuman primates of [11C]PBR28, a promising PET radioligand for peripheral benzodiazepine receptors. *Neuroimage.* 2008. 39(3): 1289–1298.
322. Owen D.R., Gunn R.N., Rabiner E.A., Bennacef I., Fujita M., Kreisl W.C., et al. Mixed-affinity binding in humans with 18-kDa translocator protein ligands. *J Nucl Med.* 2011. 52(1): 24–32.
323. Lee S.J., Paeng J.C. Nuclear Molecular Imaging for Vulnerable Atherosclerotic Plaques. *Korean J Radiol.* 2015. 16(5): 955–966.
324. Sanz J., Fayad Z.A. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature.* 2008. 451(7181): 953–957.
325. Larose E., Kinlay S., Selwyn A.P., Yeghiazarians Y., Yucel E.K., Kacher D.F., et al. Improved characterization of atherosclerotic plaques by gadolinium contrast during intravascular magnetic resonance imaging of human arteries. *Atherosclerosis.* 2008. 196(2): 919–925.
326. Wykrzykowska J.J., Diletti R., Gutierrez-Chico J.L., van Geuns R.J., van der Giessen W.J., Ramcharitar S., et al. Plaque sealing and passivation with a mechanical self-expanding low outward force nitinol vShield device for the treatment of IVUS and OCT-derived thin cap fibroatheromas (TCFAs) in native coronary arteries: report of the pilot study vShield Evaluated at Cardiac hospital in Rotterdam for Investigation and Treatment of TCFA (SECRIIT). *EuroIntervention.* 2012. 8(8): 945–954.
327. Меркулов Е.В., Миронов В.М., Самко А.Н. Коронарная ангиография, вентрикулография, шунтография. В иллюстрациях и схемах. М.: Медиа-Медика. 2011.
328. Cheng T.O. First Selective Coronary Arteriogram * Response. *Circulation.* 2003. 107(5): 42e–42.
329. Grüntzig A.R., Senning A., Siegenthaler W.E. Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. *N Eng J Med.* 1979. 301(2): 61–68.
330. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2014. 35(37): 2541–2619.
331. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019. 40(2): 87–165.
332. Алякин Б.Г., Тригорьян А.М., Стаферов А.В. Состояние рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения в российской федерации (2016 г.). *Эндоваскулярная хирургия.* 2017. 4(2): 75–92.
333. Sasmaz H., Yilmaz M.B. Coronary collaterals in obese patients: impact of metabolic syndrome. *Angiology.* 2009. 60(2): 164–168.

334. Жамгырчиев Ш.Т., Самко А.Н., Меркулов Е.В., Миронов В.М., Левицкий И.В., Терещенко А.С. Трансрадиальный доступ при чрескожных коронарных вмешательствах. Часть 1. Доказательная база использования трансрадиального доступа. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014. 1: 56–62.
335. Jolly S.S., Yusuf S., Cairns J., Niemelä K., Xavier D., Widimsky P., et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011. 377(9775): 1409–1420.
336. Valgimigli M., Saia F., Guastaroba P., Menozzi A., Magnavacchi P., Santarelli A., et al. Transradial versus transfemoral intervention for acute myocardial infarction: a propensity score-adjusted and -matched analysis from the REAL (REgistro regionale AngiopLastiche dell'Emilia-Romagna) multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012. 5(1): 23–35.
337. Бабунашвили А.М., Карташов Д.С. Руководство по применению лучевого доступа в интервенционной ангиокардиологии. Издательство ассоциации строительных вузов. 2017.
338. Бокерия Л.А., Алекаян Б.Г. Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов в 3-х томах. Издательство ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России. 2013.
339. Миронов В.М., Меркулов Е.В., Терещенко А.С., Самко А.Н., Карпов Ю.А. Роль измерения фракционного резерва кровотока в выборе тактики лечения «пограничных» поражений коронарного русла у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2013. 35: 61.
340. Chen S.-L., Adiputra Y. Clinical Relevance of Coronary Fractional Flow Reserve: Art-of-state. *Chin Med J (Engl)*. 2015. 128(10): 1399.
341. Hwang D., Lee J.M., Koo B.-K. Physiologic Assessment of Coronary Artery Disease: Focus on Fractional Flow Reserve. *Korean J Radiol*. 2016. 17(3): 307.
342. Pijls N.H.J., van Schaardenburgh P., Manoharan G., Boersma E., Bech J.-W., van't Veer M., et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007. 49(21): 2105–2111.
343. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H., Siebert U., Ikeno F., van't Veer M., et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009. 360(3): 213–224.
344. De Bruyne B., Pijls N.H.J., Kalesan B., Barbato E., Tonino P.A.L., Piroth Z., et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Eng J Med*. 2012. 367(11): 991–1001.
345. De Bruyne B., Fearon W.F., Pijls N.H.J., Barbato E., Tonino P., Piroth Z., et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. *N Eng J Med*. 2014. 371(13): 1208–1217.
346. Миронов В.М., Меркулов Е.В., Терещенко А.С., Мильенькин Б.И., Самко А.Н. Клиническое применение внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2013. 5: 38–49.
347. Абдужамалова Н.М., Терещенко А.С., Миронов В.М., Меркулов Е.В., Наумов В.Г. Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования у больных с коронарным атеросклерозом (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2015. 22(4): 153.
348. Mintz G. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents Developed in Collaboration with the European Society of Cardiology Endorsed by the Society of Cardiac Angiography and Interventions. *Eur J Echocard*. 2001. 2(4): 299–313.
349. Ehara S. Spotty Calcification Typifies the Culprit Plaque in Patients With Acute Myocardial Infarction: An Intravascular Ultrasound Study. *Circulation*. 2004. 110(22): 3424–3429.
350. Nissen S.E., Gurley J.C., Grines C.L., Booth D.C., McClure R., Berk M., et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1991. 84(3): 1087–1099.
351. Di Mario C. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. *Eur Heart J*. 1998. 19(2): 207–229.
352. Nishimura R.A., Edwards W.D., Warnes C.A., Reeder G.S., Holmes D.R., Tajik A.J., et al. Intracoronary ultrasound imaging: In vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol*. 1990. 16(1): 145–154.
353. Rasheed Q., Dhawale P.J., Anderson J., Hodgson J.M. Intracoronary ultrasound—defined plaque composition: Computer-aided plaque characterization and correlation with histologic samples obtained during directional coronary atherectomy. *Am Heart J*. 1995. 129(4): 631–637.
354. de la Torre Hernandez J.M., Lopez-Palop R., Garcia Camarero T., Carrillo Saez P., Martin Gorria G., Frutos Garcia A., et al. Clinical outcomes after intravascular ultrasound and fractional flow reserve assessment of intermediate coronary lesions. Propensity score matching of large cohorts from two institutions with a differential approach. *EuroIntervention*. 2013. 9(7): 824–830.
355. Hausmann D., Erbel R., Alibelli-Chemarin M.J., Boksich W., Caracciolo E., Cohn J.M., et al. The Safety of Intracoronary Ultrasound: A Multicenter Survey of 2207 Examinations. *Circulation*. 1995. 91(3): 623–630.
356. Kang S.J., Lee J.Y., Ahn J.M., Mintz G.S., Kim W.J., Park D.W., et al. Validation of Intravascular Ultrasound-Derived Parameters With Fractional Flow Reserve for Assessment of Coronary Stenosis Severity. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2011. 4(1): 65–71.

357. Kotani J.i. Intravascular Ultrasound Analysis of Infarct-Related and Non-Infarct-Related Arteries in Patients Who Presented With an Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2003. 107(23): 2889–2893.
358. Yamagishi M., Terashima M., Awano K., Kijima M., Nakatani S., Daikoku S., et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2000. 35(1): 106–111.
359. Moore M.P., Spencer T., Salter D.M., Kearney P.P., Shaw T.R.D., Starkey I.R., et al. Characterisation of coronary atherosclerotic morphology by spectral analysis of radiofrequency signal: in vitro intravascular ultrasound study with histological and radiological validation. *Heart*. 1998. 79(5): 459–467.
360. Nair A. Coronary Plaque Classification With Intravascular Ultrasound Radiofrequency Data Analysis. *Circulation*. 2002. 106(17): 2200–2206.
361. Lizzi F.L., Astor M., Feleppa E.J., Shao M., Kalisz A. Statistical framework for ultrasonic spectral parameter imaging. *Ultrasound Med Biol*. 1997. 23(9): 1371–1382.
362. Hong M.-K., Mintz G.S., Lee C.W., Lee J.-W., Park J.-H., Park D.-W., et al. A Three-Vessel Virtual Histology Intravascular Ultrasound Analysis of Frequency and Distribution of Thin-Cap Fibroatheromas in Patients With Acute Coronary Syndrome or Stable Angina Pectoris. *Am J Cardiol*. 2008. 101(5): 568–572.
363. Cascón-Pérez J.D., de la Torre-Hernández J.M., Ruiz-Abellón M.C., Martínez-Pascual M., Mármol-Lozano R., López-Candel J., et al. Characteristics of culprit atheromatous plaques obtained in vivo by intravascular ultrasound radiofrequency analysis: Results from the CULPLAC study. *Am Heart J*. 2013. 165(3): 400–407.
364. Brener S.J., Weisz G., Maehara A., Mehran R., McPherson J., Farhat N., et al. Does clinical presentation affect outcome among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention? Insights from the Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree study. *Am Heart J*. 2012. 164(4): 561–567.
365. Calvert P.A., Obaid D.R., O'Sullivan M., Shapiro L.M., McNab D., Densem C.G., et al. Association Between IVUS Findings and Adverse Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011. 4(8): 894–901.
366. Cheng J.M., Garcia-Garcia H.M., de Boer S.P.M., Kardys I., Heo J.H., Akkerhuis K.M., et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J*. 2013. 35(10): 639–647.
367. Rodriguez-Granillo G.A., Garcia-Garcia H.M., Valgimigli M., Vaina S., van Mieghem C., van Geuns R.J., et al. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J*. 2006. 27(16): 1921–1927.
368. Fujii K. Intravascular Ultrasound Assessment of Ulcerated Ruptured Plaques: A Comparison of Culprit and Nonculprit Lesions of Patients With Acute Coronary Syndromes and Lesions in Patients Without Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2003. 108(20): 2473–2478.
369. Hong M.K. Comparison of Coronary Plaque Rupture Between Stable Angina and Acute Myocardial Infarction: A Three-Vessel Intravascular Ultrasound Study in 235 Patients. *Circulation*. 2004. 110(8): 928–933.
370. Rioufol G., Finet G., Giron I., Andre-Fouet X., Rossi R., Vialle E., et al. Multiple Atherosclerotic Plaque Rupture in Acute Coronary Syndrome: A Three-Vessel Intravascular Ultrasound Study. *Circulation*. 2002. 106(7): 804–808.
371. Fujimori Y., Morio H., Terasawa K., Shiga T., Hatano M., Osegawa M., et al. Multiple plaque ruptures in patients with acute myocardial infarction: an angioscopic evidence of systemic cause of plaque instability. *J Am Coll Cardiol*. 2002. 39: 307.
372. Mintz G.S., Maehara A., Bui A.B., Weissman N.J. Multiple versus single coronary plaque ruptures detected by intravascular ultrasound in stable and unstable angina pectoris and in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003. 91(11): 1333–1335.
373. Stone P.H., Coskun A.U., Yeghiazarians Y., Kinlay S., Popma J.J., Kuntz R.E., et al. Prediction of sites of coronary atherosclerosis progression: In vivo profiling of endothelial shear stress, lumen, and outer vessel wall characteristics to predict vascular behavior. *Curr Opin Cardiol*. 2003. 18(6): 458–470.
374. Malek A.M. Hemodynamic Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis. *JAMA*. 1999. 282(21): 2035.
375. Stone P.H., Saito S., Takahashi S., Makita Y., Nakamura S., Kawasaki T., et al. Prediction of Progression of Coronary Artery Disease and Clinical Outcomes Using Vascular Profiling of Endothelial Shear Stress and Arterial Plaque Characteristics: The PREDICTION Study. *Circulation*. 2012. 126(2): 172–181.
376. de Korte C.L., Cespedes E.I., van der Steen A.F.W., Pasterkamp G., Bom N. Intravascular ultrasound elastography: assessment and imaging of elastic properties of diseased arteries and vulnerable plaque. *Eur J Ultrasound*. 1998. 7(3): 219–224.
377. de Korte C.L., Pasterkamp G., van der Steen A.F.W., Woutman H.A., Bom N. Characterization of Plaque Components With Intravascular Ultrasound Elastography in Human Femoral and Coronary Arteries In Vitro. *Circulation*. 2000. 102(6): 617–623.
378. Schaar J.A. Characterizing Vulnerable Plaque Features With Intravascular Elastography. *Circulation*. 2003. 108(21): 2636–2641.

379. Yun K.H., Mintz G.S., Farhat N., Marso S.P., Taglieri N., Verheye S., et al. Relation between angiographic lesion severity, vulnerable plaque morphology and future adverse cardiac events (from the Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree study). *Am J Cardiol.* 2012. 110(4): 471–477.
380. Otagiri K., Tsutsui H., Kumazaki S., Miyashita Y., Aizawa K., Koshikawa M., et al. Early Intervention With Rosuvastatin Decreases the Lipid Components of the Plaque in Acute Coronary Syndrome. *Circulation J.* 2011. 75(3): 633–641.
381. Huang D., Swanson E., Lin C., Schuman J., Stinson W., Chang W., et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991. 254(5035): 1178–1181.
382. Kadohira T., Kobayashi Y. Intravascular ultrasound-guided drug-eluting stent implantation. *Cardiovasc Interv Ther.* 2016. 32(1): 1–11.
383. Терещенко А.С., Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Базовые принципы оптической когерентной томографии в интервенционной кардиологии. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2013. 6: 67–72.
384. Kawasaki M., Bouma B.E., Bressner J., Houser S.L., Nadkarni S.K., MacNeill B.D., et al. Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography and Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound Images for Tissue Characterization of Human Coronary Plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2006. 48(1): 81–88.
385. Brezinski M.E., Tearney G.J., Bouma B.E., Izatt J.A., Hee M.R., Swanson E.A., et al. Optical Coherence Tomography for Optical Biopsy: Properties and Demonstration of Vascular Pathology. *Circulation.* 1996. 93(6): 1206–1213.
386. Okamura T., Onuma Y., Garcia-Garcia H., van Geuns R.-J., Wykrzykowska J., Schultz C., et al. First-in-man evaluation of intravascular optical frequency domain imaging (OFDI) of Terumo: a comparison with intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography. *EuroIntervention.* 2011. 6(9): 1037–1045.
387. Jang I.K. In Vivo Characterization of Coronary Atherosclerotic Plaque by Use of Optical Coherence Tomography. *Circulation.* 2005. 111(12): 1551–1555.
388. Prati F., Regar E., Mintz G.S., Arbustini E., Di Mario C., Jang I.K., et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2009. 31(4): 401–415.
389. Jang I.-K., Bouma B.E., Kang D.-H., Park S.-J., Park S.-W., Seung K.-B., et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2002. 39(4): 604–609.
390. Burke A.P., Farb A., Malcom G.T., Liang Y.-h., Smialek J., Virmani R. Coronary Risk Factors and Plaque Morphology in Men with Coronary Disease Who Died Suddenly. *N Eng J Med.* 1997. 336(18): 1276–1282.
391. Fujimoto J.G., Boppart S.A., Tearney G.J., Bouma B.E., Pitris C., Brezinski M.E. High resolution in vivo intra-arterial imaging with optical coherence tomography. *Heart.* 1999. 82(2): 128–133.
392. Regar E., Ligthart J., Bruining N., van Soest G. The diagnostic value of intracoronary optical coherence tomography. *Herz.* 2011. 36(5): 417–429.
393. Tearney G.J., Jang I.-K., Kang D.-H., Aretz H.T., Houser S.L., Brady T.J., et al. Porcine coronary imaging in vivo by optical coherence tomography. *Acta Cardiol.* 2000. 55(4): 233–237.
394. Kubo T., Imanishi T., Takarada S., Kuroi A., Ueno S., Yamano T., et al. Assessment of Culprit Lesion Morphology in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007. 50(10): 933–939.
395. MacNeill B.D., Jang I.-K., Bouma B.E., Iftimia N., Takano M., Yabushita H., et al. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004. 44(5): 972–979.
396. Macneill B., Bouma B., Yabushita H., Jang I., Tearney G. Intravascular optical coherence tomography: Cellular imaging. *J Nucl Cardiol.* 2005. 12(4): 460–465.
397. Tearney G.J. Quantification of Macrophage Content in Atherosclerotic Plaques by Optical Coherence Tomography. *Circulation.* 2002. 107(1): 113–119.
398. Kato K., Yonetsu T., Kim S.-J., Xing L., Lee H., McNulty I., et al. Nonculprit Plaques in Patients With Acute Coronary Syndromes Have More Vulnerable Features Compared With Those With Non-Acute Coronary Syndromes: A 3-Vessel Optical Coherence Tomography Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2012. 5(4): 433–440.
399. Raffel O.C., Tearney G.J., Gauthier D.D., Halpern E.F., Bouma B.E., Jang I.K. Relationship Between a Systemic Inflammatory Marker, Plaque Inflammation, and Plaque Characteristics Determined by Intravascular Optical Coherence Tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007. 27(8): 1820–1827.
400. Kitabata H., Tanaka A., Kubo T., Takarada S., Kashiwagi M., Tsujioka H., et al. Relation of Microchannel Structure Identified by Optical Coherence Tomography to Plaque Vulnerability in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2010. 105(12): 1673–1678.
401. Uemura S., Ishigami K.i., Soeda T., Okayama S., Sung J.H., Nakagawa H., et al. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques. *Eur Heart J.* 2011. 33(1): 78–85.
402. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T., Watanabe N., Toyota E., Sukmawan R., et al. Visualization of Neointima Formation by Optical Coherence Tomography. *Int Heart J.* 2005. 46(6): 1133–1136.

403. Matsumoto D., Shite J., Shinke T., Otake H., Tanino Y., Ogasawara D., et al. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J.* 2007. 28(8): 961–967.
404. Suzuki Y., Ikeno F., Koizumi T., Tio F., Yeung A.C., Yock P.G., et al. In Vivo Comparison Between Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound for Detecting Small Degrees of In-Stent Neointima After Stent Implantation. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2008. 1(2): 168–173.
405. Regar E. Acute recoil in sirolimus eluting stent: real time, in vivo assessment with optical coherence tomography. *Heart.* 2006. 92(1): 123–123.
406. Ueda Y., Ohtani T., Shimizu M., Hirayama A., Kodama K. Assessment of plaque vulnerability by angioscopic classification of plaque color. *Am Heart J.* 2004. 148(2): 333–335.
407. Takano M., Mizuno K., Okamatsu K., Yokoyama S., Ohba T., Sakai S. Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: analysis by coronary angioscopic and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2001. 38(1): 99–104.
408. Kubo T., Imanishi T., Takarada S., Kuroi A., Ueno S., Yamano T., et al. Implication of Plaque Color Classification for Assessing Plaque Vulnerability. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2008. 1(1): 74–80.
409. Ohtani T., Ueda Y., Mizote I., Oyabu J., Okada K., Hirayama A., et al. Number of Yellow Plaques Detected in a Coronary Artery Is Associated With Future Risk of Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006. 47(11): 2194–2200.
410. Higo T., Ueda Y., Oyabu J., Okada K., Nishio M., Hirata A., et al. Atherosclerotic and Thrombogenic Neointima Formed Over Sirolimus Drug-Eluting Stent. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2009. 2(5): 616–624.
411. Okamatsu K. Elevated Troponin T Levels and Lesion Characteristics in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2004. 109(4): 465–470.
412. White C.J., Ramee S.R., Collins T.J., Escobar A.E., Karsan A., Shaw D., et al. Coronary Thrombi Increase PTCA Risk: Angiography as a Clinical Tool. *Circulation.* 1996. 93(2): 253–258.
413. Waxman S., Dixon S.R., L'Allier P., Moses J.W., Petersen J.L., Cutlip D., et al. In Vivo Validation of a Catheter-Based Near-Infrared Spectroscopy System for Detection of Lipid Core Coronary Plaques. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2009. 2(7): 858–868.
414. Kini A.S., Baber U., Kovacic J.C., Limaye A., Ali Z.A., Sweeney J., et al. Changes in Plaque Lipid Content After Short-Term Intensive Versus Standard Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013. 62(1): 21–29.
415. Brugaletta S., Garcia-Garcia H.M., Serruys P.W., Gomez-Lara J., de Boer S., Ligthart J., et al. Distance of Lipid Core–Rich Plaques From the Ostium by NIRS in Nonculprit Coronary Arteries. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2012. 5(3): 297–299.
416. Gardner C.M., Tan H., Hull E.L., Lissauskas J.B., Sum S.T., Meese T.M., et al. Detection of Lipid Core Coronary Plaques in Autopsy Specimens With a Novel Catheter-Based Near-Infrared Spectroscopy System. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2008. 1(5): 638–648.
417. Madder R.D., Goldstein J.A., Madden S.P., Puri R., Wolksi K., Hendricks M., et al. Detection by Near-Infrared Spectroscopy of Large Lipid Core Plaques at Culprit Sites in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2013. 6(8): 838–846.
418. Stefanadis C., Diamantopoulos L., Vlachopoulos C., Tsiamis E., Dernelis J., Toutouzas K., et al. Thermal Heterogeneity Within Human Atherosclerotic Coronary Arteries Detected In Vivo: A New Method of Detection by Application of a Special Thermography Catheter. *Circulation.* 1999. 99(15): 1965–1971.
419. Stefanadis C., Toutouzas K., Tsiamis E., Stratos C., Vavuranakis M., Kallikazaros I., et al. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2001. 37(5): 1277–1283.
420. Cuisset T., Beauloye C., Melikian N., Hamilos M., Sarma J., Sarno G., et al. In vitro and in vivo studies on thermistor-based intracoronary temperature measurements: Effect of pressure and flow. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2009. 73(2): 224–230.
421. Larose E. Characterization of Human Atherosclerotic Plaques by Intravascular Magnetic Resonance Imaging. *Circulation.* 2005. 112(15): 2324–2331.
422. Тагиева Н.П., Шахнович Р.М., Миронов В.М., Руда М.Я. Инвазивные методы выявления нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. *Кардиология.* 2014. 54(11): 46–56.
423. Pуска P., Laatikainen T., Korpelainen V., Vartiainen E. Contribution of the North Karelia Project to International Work in CVD and NCD Prevention and Health Promotion. *Glob Heart.* 2016. 11(2): 243–246.
424. Fito M., Konstantinidou V. Nutritional Genomics and the Mediterranean Diet's Effects on Human Cardiovascular Health. *Nutrients.* 2016. 8(4): 218.
425. Jonsdottir S.E., Brader L., Gunnarsdottir I., Kally Magnúsdottir O., Schwab U., Kolehmainen M., et al. Adherence to the Nordic Nutrition Recommendations in a Nordic population with metabolic syndrome: high salt consumption and low dietary fibre intake (The SYSDIET study). *Food Nutr Res.* 2013. 57.
426. Беленков Ю.Н., Сергиенко И.В., Лякишев А.А., Кухарчук В.В. Статины в современной кардиологической практике. Монография. 2007.
427. Семенова А.Е., Сергиенко И.В. Фармакологические аспекты терапии статинами. Атеросклероз и дислипидемии. 2013. 2: 4–18.

428. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002. 360(9326): 7–22.
429. Cholesterol Treatment Trialists C., Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010. 376(9753): 1670–1681.
430. Haffner S.M., American Diabetes A. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004. 27 Suppl 1: S68–71.
431. Nissen S.E. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol*. 2005. 96(5A): 61F–68F.
432. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003. 361(9364): 1149–1158.
433. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A., 3rd, Goldstein L.B., Hennerici M., Rudolph A.E., et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006. 355(6): 549–559.
434. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., Hitman G.A., Neil H.A., Livingstone S.J., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004. 364(9435): 685–696.
435. Poolsup N., Suksomboon N., Wongyaowarat K., Rungkanananon B., Niyomrat P., Kongsuwan S. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of pitavastatin and atorvastatin in patients with dyslipidaemia. *J Clin Pharm Ther*. 2012. 37(2): 166–172.
436. Sadowitz B., Maier K.G., Gahtan V. Basic science review: Statin therapy-Part I: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. *Vasc Endovascular Surg*. 2010. 44(4): 241–251.
437. Correale M., Abruzzese S., Greco C.A., Concilio M., Biase M.D., Brunetti N.D. Pleiotropic effects of statin in therapy in heart failure: a review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014. 12(6): 873–884.
438. Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. Возможные механизмы стабилизации атеросклеротической бляшки на фоне терапии розувастатином. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2010. 1: 20–24.
439. Домбровский А.Л., Сергиенко И.В., Рвачева А.В., Аншелес А.А., Семенова А.Е., Кухарчук В.В. Влияние терапии аторвастатином в различных дозах на эндотелиальные прогениторные клетки и факторы ангиогенеза у больных ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015. 2(19): 56–68.
440. Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Домбровский А.Л., Рвачева А.В. Роль эндотелиальных прогениторных клеток при атеросклерозе. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012. 3: 14–23.
441. Robinson J.G., Stone N.J. The 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk: a new paradigm supported by more evidence. *Eur Heart J*. 2015. 36(31): 2110–2118.
442. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., McKenney J.M., Miller E., et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003. 92(2): 152–160.
443. Bener A., Dogan M., Barakat L., Al-Hamaq A.O. Comparison of Cost-Effectiveness, Safety, and Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Pravastatin, and Simvastatin in Dyslipidemic Diabetic Patients With or Without Metabolic Syndrome. *J Prim Care Community Health*. 2014. 5(3): 180–187.
444. Сергиенко И.В. Ингибирование всасывания холестерина в энтероцитах. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012. (1): 37–47.
445. Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P., Hanson M.E., Lowe R.S., Lin J., et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012. 223(2): 251–261.
446. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P., et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015. 372(25): 2387–2397.
447. Warrach H.J., Wong N.D., Rana J.S. Role for combination therapy in diabetic dyslipidemia. *Curr Cardiol Rep*. 2015. 17(5): 32.
448. Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. Гиполипидемические средства. В кн.: *Руководство по кардиологии. В 4 т. / под ред. Е.И. Чазова. т. 4, с. 864–874. М.: Практика, 2014.*
449. Robinson J.G., Farnier M., Krempf M., Bergeron J., Luc G., Averna M., et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015. 372(16): 1489–1499.
450. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Wiviott S.D., Raal F.J., Blom D.J., Robinson J., et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015. 372(16): 1500–1509.
451. Кухарчук В.В., Бажан С.С. Проптеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013. (2): 19–27.

452. Robinson J.G., Nedergaard B.S., Rogers W.J., Fialkow J., Neutel J.M., Ramstad D., et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014. 311(18): 1870–1882.
453. Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D., Civeira F., Rosenson R.S., Watts G.F., et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014. 63(23): 2541–2548.
454. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R., Turner T., Civeira F., Burgess L., et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015. 385(9965): 331–340.
455. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017. 376(18): 1713–1722.
456. Reddy J.K., Azarnoff D.L., Hignite C.E. Hypolipidaemic hepatic peroxisome proliferators form a novel class of chemical carcinogens. *Nature*. 1980. 283(5745): 397–398.
457. Balendiran G.K., Rath N., Kotheimer A., Miller C., Zeller M., Rath N.P. Biomolecular chemistry of isopropyl fibrates. *J Pharm Sci*. 2012. 101(4): 1555–1569.
458. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., Fye C.L., Anderson J.W., Elam M.B., et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999. 341(6): 410–418.
459. Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C., Crouse J.R., 3rd, Leiter L.A., Linz P., et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010. 362(17): 1563–1574.
460. Keech A., Simes R.J., Barter P., Best J., Scott R., Taskinen M.R., et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005. 366(9500): 1849–1861.
461. Аметов А.С., Прудникова М.А. Нелипидные эффекты фенофибрата: акцент на сахарный диабет. *Сахарный диабет*. 2014. (4): 43–50.
462. Kockx M., Gervois P.P., Poulain P., Derudas B., Peters J.M., Gonzalez F.J., et al. Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor- α . *Blood*. 1999. 93(9): 2991–2998.
463. Salehi E., Khazaei M., Rashidi B. Role of fenofibrate in restoring angiogenesis in diabetic and control hind limb ischemic rats. *Gen Physiol Biophys*. 2012. 31(3): 255–260.
464. Chew E.Y., Davis M.D., Danis R.P., Lovato J.F., Perdue L.H., Greven C., et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. 2014. 121(12): 2443–2451.
465. Buckley L.F., Dixon D.L., Wohlford G.F.T., Wijesinghe D.S., Baker W.L., Van Tassel B.W. Effect of Intensive Blood Pressure Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Over 9 Years of Follow-Up: A Subgroup Analysis of High-Risk ACCORDION Trial Participants. *Diabetes Obes Metab*. 2018.
466. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol*. 2019. 73(22): 2791–2802.
467. Canner P.L., Berge K.G., Wenger N.K., Stamler J., Friedman L., Prineas R.J., et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986. 8(6): 1245–1255.
468. Nicholls S.J. Is niacin ineffective? Or did AIM-HIGH miss its target? *Cleve Clin J Med*. 2012. 79(1): 38–43.
469. Toth P.P., Murthy A.M., Sidhu M.S., Boden W.E. Is HPS2-THRIVE the death knell for niacin? *J Clin Lipidol*. 2015. 9(3): 343–350.
470. Rader D.J., Kastelein J.J. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2014. 129(9): 1022–1032.
471. Оганов P.F., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галаявич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012. 4: 70–78.
472. Kohli P., Waters D.D., Nemr R., Arsenault B.J., Messig M., DeMicco D.A., et al. Risk of new-onset diabetes and cardiovascular risk reduction from high-dose statin therapy in pre-diabetics and non-pre-diabetics: an analysis from TNT and IDEAL. *J Am Coll Cardiol*. 2015. 65(4): 402–404.
473. Ridker P.M., Mora S., Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016. 37(17): 1373–1379.
474. Vupputuri S., Joski P.J., Kilpatrick R., Woolley M.J., Robinson B.E., Farkouh M.E., et al. LDL cholesterol response and statin adherence among high-risk patients initiating treatment. *Am J Manag Care*. 2016. 22(3): e106–115.

475. Kataoka Y., St John J., Wolksi K., Uno K., Puri R., Tuzcu E.M., et al. Atheroma progression in hyporesponders to statin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015. 35(4): 990–995.
476. Postmus I., Trompet S., Deshmukh H.A., Barnes M.R., Li X., Warren H.R., et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun.* 2014. 5: 5068.
477. Feng Q., Wei W.Q., Chung C.P., Levinson R.T., Bastarache L., Denny J.C., et al. The effect of genetic variation in PCSK9 on the LDL-cholesterol response to statin therapy. *Pharmacogenomics J.* 2016.
478. Wei M.Y., Ito M.K., Cohen J.D., Brinton E.A., Jacobson T.A. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol.* 2013. 7(5): 472–483.
479. Ballantyne C.M., Houri J., Notarbartolo A., Melani L., Lipka L.J., Suresh R., et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2003. 107(19): 2409–2415.
480. Сергиенко И.В. Тактика лечения при неэффективности монотерапии статинами. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. (4): 110–116.
481. Baigent C., Landray M.J., Reith C., Emberson J., Wheeler D.C., Tomson C., et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011. 377(9784): 2181–2192.
482. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.* 2014. 171(3): 309–325.
483. de Boer I.H., Bakris G., Cannon C.P. Individualizing Blood Pressure Targets for People With Diabetes and Hypertension: Comparing the ADA and the ACC/AHA Recommendations. *JAMA.* 2018. 319(13): 1319–1320.
484. Barter P.J., Waters D.D. Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. *J Clin Lipidol.* 2018.
485. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O.A., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013. 34(29): 2281–2329.
486. Müller C. Xanthomata, Hypercholesterolemia, Angina Pectoris. *Acta Med Scand.* 1938. 95(S89): 75–84.
487. Khachadurian A.K. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med.* 1964. 37(3): 402–407.
488. Fredrickson D.S., Lees R.S. Editorial: A System for Phenotyping Hyperlipoproteinemia. *Circulation.* 1965. 31(3): 321–327.
489. Goldstein J.L., Brown M.S. Familial Hypercholesterolemia: Identification of a Defect in the Regulation of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Activity Associated with Overproduction of Cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1973. 70(10): 2804–2808.
490. Kontula K., Koivisto U.-M., Koivisto P., Turtola H. Molecular Genetics of Familial Hypercholesterolaemia: Common and Rare Mutations of the Low Density Lipoprotein Receptor Gene. *Ann Med.* 1992. 24(5): 363–367.
491. Leitersdorf E., Van der Westhuyzen D.R., Coetzee G.A., Hobbs H.H. Two common low density lipoprotein receptor gene mutations cause familial hypercholesterolemia in Afrikaners. *J Clin Invest.* 1989. 84(3): 954–961.
492. Moorjani S., Roy M., Gagne C., Davignon J., Brun D., Toussaint M., et al. Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Quebec Province. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1989. 9(2): 211–216.
493. Seftel H.C., Baker S.G., Jenkins T., Mendelsohn D. Prevalence of familial hypercholesterolemia in Johannesburg Jews. *Am J Med Genet.* 1989. 34(4): 545–547.
494. Seftel H.C., Baker S.G., Sandler M.P., Forman M.B., Joffe B.I., Mendelsohn D., et al. A host of hypercholesterolaemic homozygotes in South Africa. *BMJ.* 1980. 281(6241): 633–636.
495. Slimane M., Pousse H., Maatoug F., Hammami M., Benfarhat M. Phenotypic expression of familial hypercholesterolaemia in Central and Southern Tunisia. *Atherosclerosis.* 1993. 104(1–2): 153–158.
496. Betard C., Kessler A.M., Roy M., Chamberland A., Lussier-Cacan S., Davignon J. Molecular genetic evidence for a founder effect in familial hypercholesterolemia among French Canadians. *Hum Genet.* 1992. 88(5).
497. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. 97(11): 3956–3964.
498. Neil H.A.W. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ.* 2000. 321(7254): 148–148.
499. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., et al. 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): 3478–3490.
500. Pijlman A.H., Huijgen R., Verhagen S.N., Imholz B.P.M., Liem A.H., Kastelein J.J.P., et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis.* 2010. 209(1): 189–194.

501. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T., Humphries S.E., Tonstad S., Wiegman A., et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Wiley-Blackwell*; 2014.
502. Versmissen J., Oosterveer D.M., Yazdanpanah M., Defesche J.C., Basart D.C.G., Liem A.H., et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008. 337(nov11 1): a2423-a2423.
503. Umans-Eckenhausen M.A.W., Defesche J.C., Sijbrands E.J.G., Scheerder R.L.J.M., Kastelein J.J.P. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001. 357(9251): 165–168.
504. Williams R.R., Hunt S.C., Schumacher M.C., Hegele R.A., Leppert M.F., Ludwig E.H., et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993. 72(2): 171–176.
505. Teramoto T., Sasaki J., Ishibashi S., Birou S., Daida H., Dohi S., et al. Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan. *JAT*. 2013. 20(6): 517–523.
506. Сафарова М.С., Сергиенко И.В., Ежов М.В., Семенова А.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014. (3): 7–15.
507. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004. 173(1): 55–68.
508. Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J., Robinson J.G., et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. *J Clin Lipidol*. 2011. 5(3): 133–140.
509. Watts G.F., Sullivan D.R., Poplawski N., van Bockxmeer F., Hamilton-Craig I., Clifton P.M., et al. Familial hypercholesterolaemia: A model of care for Australasia. *Atherosclerosis Supplements*. 2011. 12(2): 221–263.
510. Ghosh S.K., Majumder B., Dutta A. Tuberous Xanthoma as a Presenting Feature of Familial Homozygous Hypercholesterolemia with Aortic Regurgitation. *J Pediatr*. 2015. 166(1): 198–198.e191.
511. Кухарчук В.В., Мальшев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия. Современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кардиология*. 2009. (1): 76–83.
512. Humphries S.E., Norbury G., Leigh S., Hadfield S.G., Nair D. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipidol*. 2008. 19(4): 362–368.
513. Soutar A.K., Naoumova R.P. Mechanisms of Disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007. 4(4): 214–225.
514. Taylor A., Wang D., Patel K., Whittall R., Wood G., Farrer M., et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet*. 2009. 77(6): 572–580.
515. Hooper A.J., Nguyen L.T., Burnett J.R., Bates T.R., Bell D.A., Redgrave T.G., et al. Genetic analysis of familial hypercholesterolaemia in Western Australia. *Atherosclerosis*. 2012. 224(2): 430–434.
516. Lombardi M.P., Redeker E.J.W., Gent D.H.M.V., Smeele K.L., Weerdesteijn R., Mannens M.M.A.M. Molecular Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia in The Netherlands: A Stepwise Screening Strategy Enhances the Mutation Detection Rate. *Genetic Testing*. 2006. 10(2): 77–84.
517. Motazacker M.M., Pirruccello J., Huijgen R., Do R., Gabriel S., Peter J., et al. Advances in genetics show the need for extending screening strategies for autosomal dominant hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2012. 33(11): 1360–1366.
518. Ahmad Z., Adams-Huet B., Chen C., Garg A. Low Prevalence of Mutations in Known Loci for Autosomal Dominant Hypercholesterolemia in a Multiethnic Patient Cohort. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2012. 5(6): 666–675.
519. Fahed A.C., Nemer G.M. Familial Hypercholesterolemia: The Lipids or the Genes? *Nutrition & Metabolism*. 2011. 8(1): 23.
520. Seidah N.G. Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9) Inhibitors in the Treatment of Hypercholesterolemia and other Pathologies. *CPD*. 2013. 19(17): 3161–3172.
521. Huijgen R., Vissers M.N., Kindt I., Trip M.D., de Groot E., Kastelein J.J.P., et al. Assessment of Carotid Atherosclerosis in Normocholesterolemic Individuals With Proven Mutations in the Low-Density Lipoprotein Receptor or Apolipoprotein B Genes. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2011. 4(4): 413–417.
522. Bell D.A., Pang J., Burrows S., Bates T.R., van Bockxmeer F.M., Hooper A.J., et al. Effectiveness of genetic cascade screening for familial hypercholesterolaemia using a centrally co-ordinated clinical service: An Australian experience. *Atherosclerosis*. 2015. 239(1): 93–100.
523. Ademi Z., Watts G.F., Pang J., Sijbrands E.J.G., van Bockxmeer F.M., O'Leary P., et al. Cascade screening based on genetic testing is cost-effective: Evidence for the implementation of models of care for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2014. 8(4): 390–400.
524. Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*. 2009. 17(6): 720–721.
525. George R., Kovak K., Cox S.L. Aligning Policy to Promote Cascade Genetic Screening for Prevention and Early Diagnosis of Heritable Diseases. *J Genet Couns*. 2015. 24(3): 388–399.

526. Daniels S.R., Gidding S.S., de Ferranti S.D. Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011. 5(3): S30-S37.
527. Sijbrands E.J.G. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study Commentary: Role of other genes and environment should not be overlooked in monogenic disease. *BMJ.* 2001. 322(7293): 1019-1023.
528. van der Graaf A., Avis H.J., Kusters D.M., Vissers M.N., Hutten B.A., Defesche J.C., et al. Molecular Basis of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia: Assessment in a Large Cohort of Hypercholesterolemic Children. *Circulation.* 2011. 123(11): 1167-1173.
529. Wiegman A. Family History and Cardiovascular Risk in Familial Hypercholesterolemia: Data in More Than 1000 Children. *Circulation.* 2003. 107(11): 1473-1478.
530. Kusters D.M., de Beaufort C., Widhalm K., Guardamagna O., Bratina N., Ose L., et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe: Table 1. *Archives of Disease in Childhood.* 2011. 97(3): 272-276.
531. McCrindle B.W. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol.* 2012. 23(6): 525-531.
532. Descamps O.S., Tenoutasse S., Stephenne X., Gies I., Beauloye V., Lebrethon M.C., et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: Consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis.* 2011. 218(2): 272-280.
533. Braamskamp M.J.A.M., Kusters D.M., Avis H.J., Smets E.M.A., Wijburg F.A., Kastelein J.J.P., et al. Long-Term Statin Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia: More Insight into Tolerability and Adherence. *Pediatric Drugs.* 2015. 17(2): 159-166.
534. Avis H.J., Hutten B.A., Gagné C., Langslet G., McCrindle B.W., Wiegman A., et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin Therapy for Children With Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2010. 55(11): 1121-1126.
535. Stein E.A. Statins and Children: Whom Do We Treat and When? *Circulation.* 2007. 116(6): 594-595.
536. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T., Humphries S.E., Strandberg T., Tonstad S., et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Wiley-Blackwell.* 2010.
537. McCrindle B.W., Urbina E.M., Dennison B.A., Jacobson M.S., Steinberger J., Rocchini A.P., et al. Drug Therapy of High-Risk Lipid Abnormalities in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2007. 115(14): 1948-1967.
538. Rodenburg J., Vissers M.N., Wiegman A., van Trotsenburg A.S.P., van der Graaf A., de Groot E., et al. Statin Treatment in Children With Familial Hypercholesterolemia: The Younger, the Better. *Circulation.* 2007. 116(6): 664-668.
539. Avis H.J., Vissers M.N., Stein E.A., Wijburg F.A., Trip M.D., Kastelein J.J.P., et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007. 27(8): 1803-1810.
540. Jansen A.C.M., Aalst-Cohen E.S., Tanck M.W., Trip M.D., Lansberg P.J., Liem A.H., et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med.* 2004. 256(6): 482-490.
541. Oosterveer D.M., Vermisssen J., Schinkel A.F.L., Langendonk J.G., Mulder M., Sijbrands E.J.G. Clinical and genetic factors influencing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. *Clinical Lipidology.* 2010. 5(2): 189-197.
542. McCrindle B.W., O'Neill M.B., Cullen-Dean G., Helden E. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: A randomized, crossover trial. *J Pediatr.* 1997. 130(2): 266-273.
543. Tonstad S., Knudtzon J., Sivertsen M., Refsum H., Ose L. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 1996. 129(1): 42-49.
544. Perry C.M. Colesevelam. *Pediatric Drugs.* 2010. 12(2): 133-140.
545. Raaf F.J., Honarpour N., Blom D.J., Hovingh G.K., Xu F., Scott R., et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015. 385(9965): 341-350.
546. Goldberg A.C. Novel therapies and new targets of treatment for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2010. 4(5): 350-356.
547. Ito M.K., McGowan M.P., Moriarty P.M. Management of Familial Hypercholesterolemias in adult patients: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011. 5(3): S38-S45.
548. Klingel R., Gohlen B., Schwarting A., Himmelsbach F., Straube R. Differential Indication of Lipoprotein Apheresis During Pregnancy. *Ther Apher Dial.* 2003. 7(3): 359-364.
549. Basaran A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. *Reprod Sci.* 2009. 16(5): 431-437.
550. De Assis S.M., Seguro A.C., Helou C.M. Effects of maternal hypercholesterolemia on pregnancy and development of offspring. *Pediatr Nephrol.* 2003. 18(4): 328-334.

551. Thadhani R., Stampfer M.J., Hunter D.J., Manson J.E., Solomon C.G., Curhan G.C. High Body Mass Index and Hypercholesterolemia. *Obstet Gynecol.* 1999. 94(4): 543–550.
552. Hameed A.B., Tummala P.P., Goodwin T.M., Nuno I., Wani O.R., Karaalp I.S., et al. Unstable angina during pregnancy in two patients with premature coronary atherosclerosis and aortic stenosis in association with familial hypercholesterolemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000. 182(5): 1152–1155.
553. Youngblom E., Knowles J.W. Familial Hypercholesterolemia. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., Wallace S.E., Amemiya A., Bean L.J.H., et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA)1993.
554. Harada-Shiba M., Arai H., Oikawa S., Ohta T., Okada T., Okamura T., et al. Guidelines for the Management of Familial Hypercholesterolemia. *JAT.* 2012. 19(12): 1043–1060.
555. Anedda S., Mura S., Marcello C., Pintus P. HELP LDL-apheresis in two cases of familial hypercholesterolemic pregnant women. *Transfus Apher Sci.* 2011. 44(1): 21–24.
556. Cashin-Hemphill L., Noone M., Abbott J.F., Waksmonski C.A., Lees R.S. Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy. *Am J Cardiol.* 2000. 86(10): 1160.
557. Ertorer M.E., Guvenc B., Haydardedeoglu B., Tekinturhan F. A Case Report of the Cascade Filtration System: A Safe and Effective Method for Low-density Lipoprotein Apheresis During Pregnancy. *Ther Apher Dial.* 2008. 12(5): 396–400.
558. Fahed A., Nassar A. Pregnancy in a Woman with Homozygous Familial Hypercholesterolemia Not on Low-Density Lipoprotein Apheresis. *Am J Perinatol Rep.* 2012. 02(01): 033–036.
559. Mabuchi H., Sakai Y., Watanabe A., Haba T., Koizumi J., Takeda R. Normalization of low-density lipoprotein levels and disappearance of xanthomas during pregnancy in a woman with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism.* 1985. 34(4): 309–315.
560. Shiomi M., Ito T., Watanabe Y. Increase in hepatic low-density lipoprotein receptor activity during pregnancy in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: an animal model for familial hypercholesterolemia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism.* 1987. 917(1): 92–100.
561. Beigel Y., Bar J., Cohen M., Hod M. Pregnancy outcome in familial homozygous hypercholesterolemic females treated with long-term plasma exchange. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998. 77(6): 603–608.
562. Покровский С.Н., Кухарчук В.В., Афанасьева О.И., Кузнецова Ю.В., Коновалов Г.А., Адамова И.Ю. Сорбционные технологии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиологический вестник.* 2006. 1: 47–51.
563. Jansen M., Gabriel H., Banyai S., Pidlich J., Weidinger F., Horl W.H., et al. Regression of coronary atherosclerosis and amelioration of renal function during LDL-immunoabsorption therapy in a renal transplant recipient. *Wien Klin Wochenschr.* 1996. 108(14): 425–431.
564. Коновалов Г.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Экстракорпоральные методы лечения рефрактерных дислипидемий. Атеросклероз и дислипидемии. 2010. (4): 37–49.
565. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2019.
566. Карпов Ю.А., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В. Хроническая ишемическая болезнь сердца. В кн.: *Руководство по кардиологии в 4 т. / под ред. Е.И. Чазова. М., 2014. С. 59–119.*
567. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006. 27(11): 1341–1381.
568. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: росс. рек. (2 пересм.). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008. 7(6): 1–40.
569. Crea F., Camici P.G., De Caterina R., Lanza G.A. Chronic Ischaemic Heart Disease. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine: Oxford University Press; 2009. p. 597–664.*
570. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2014. 111(7): 7–79.
571. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *J Vasc Surg.* 2007. 45(6): 1286.
572. Al-Omran M., Lindsay T.F. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., et al.; REACH Registry Investigators. JAMA.* 2007; 297: 1197–1206. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2007. 19(4): 416–417.
573. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013. 34(38): 2949–3003.
574. Diamond G.A. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol.* 1983. 1(2): 574–575.
575. Lanza G.A., Sestito A., Sgueglia G.A., Infusino F., Manolfi M., Crea F., et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol.* 2007. 118(1): 41–47.
576. Lanza G.A., Crea F. Primary Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Presentation, Pathophysiology, and Management. *Circulation.* 2010. 121(21): 2317–2325.
577. Amsterdam E.A., Kirk J.D., Blumke D.A., Diercks D., Farkouh M.E., Garvey J.L., et al. Testing of Low-Risk Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2010. 122(17): 1756–1776.

578. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976. 54(3): 522–523.
579. Conti C.R., Bavry A.A., Petersen J.W. Silent Ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2012. 59(5): 435–441.
580. Schang S.J., Pepine C.J. Transient asymptomatic S-T segment depression during daily activity. *Am J Cardiol*. 1977. 39(3): 396–402.
581. Rocco M.B., Nabel E.G., Campbell S., Goldman L., Barry J., Mead K., et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 1988. 78(4): 877–884.
582. Da W., Tj R., Ch M., S L., Br C., Lt S., et al. The Significance of Silent Myocardial Ischemia During Exercise Testing. *J Cardiopulm Rehabil*. 1987. 7(4): 175.
583. Prevalence of Unrecognized Silent Myocardial Ischemia and Its Association With Atherosclerotic Risk Factors in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 1997. 79(2): 134–139.
584. The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: design of a randomized clinical trial, baseline data and implications for a long-term outcome trial. *J Am Coll Cardiol*. 1995. 26(3): 842.
585. Deedwania P.C., Nelson J.R. Pathophysiology of silent myocardial ischemia during daily life. Hemodynamic evaluation by simultaneous electrocardiographic and blood pressure monitoring. *Circulation*. 1990. 82(4): 1296–1304.
586. Petretta M., Bonaduce D., Bianchi V., Vitagliano G., Conforti G., Rotondi F., et al. Characterization and prognostic significance of silent myocardial ischemia on predischARGE electrocardiographic monitoring in unselected patients with myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1992. 69(6): 579–583.
587. Currie P., Ashby D., Saltissi S. Prognostic significance of transient myocardial ischemia on ambulatory monitoring after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1993. 71(10): 773–777.
588. Prinzmetal M., Kenamer R., Merliss R., Wada T., Bor N. Angina pectoris I. A variant form of angina pectoris. *Am J Med*. 1959. 27(3): 375–388.
589. Yilmaz A., Hill S., Schaufele T., Vohringer M., Geissler A., Sechtem U. Exercise-Induced Spastic Coronary Artery Occlusion at the Site of a Moderate Stenosis: Neither Prinzmetal's Angina nor Cardiac Syndrome X but «Prinzmetal X». *Circulation*. 2010. 122(23): e570–e574.
590. Sueda S., Kohno H., Fukuda H., Inoue K., Suzuki J., Watanabe K., et al. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coron Artery Dis*. 2002. 13(4): 231–236.
591. Group J.C.S.J.W. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2008). *Circulation J*. 2010. 74(8): 1745–1762.
592. Takagi Y., Yasuda S., Takahashi J., Tsunoda R., Ogata Y., Seki A., et al. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: Multicentre Registry Study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J*. 2012. 34(4): 258–267.
593. Sueda S., Saeki H., Otani T., Mineoi K., Kondou T., Yano K., et al. Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol*. 2000. 85(3): 391–394.
594. Buxton A., Goldberg S., Hirschfeld J.W., Wilson J., Mann T., Williams D.O., et al. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: Importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol*. 1980. 46(2): 329–334.
595. Yasue H., Takizawa A., Nagao M., Nishida S., Horie M., Kubota J., et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation*. 1988. 78(1): 1–9.
596. Cannon R.O., Epstein S.E. «Microvascular angina» as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 1988. 61(15): 1338–1343.
597. Schroeder S., Achenbach S., Bengel F., Burgstahler C., Cademartiri F., de Feyter P., et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: Report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J*. 2008. 29(4): 531–556.
598. Camici P.G., Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med*. 2007. 356(8): 830–840.
599. Cannon R.O., Watson R.M., Rosing D.R., Epstein S.E. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1983. 1(6): 1359–1373.
600. Opherk D., Zebe H., Weihe E., Mall G., Durr C., Gravert B., et al. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation*. 1981. 63(4): 817–825.
601. Chauhan A., Mullins P.A., Taylor G., Petch M.C., Schofield P.M. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J*. 1997. 18(1): 60–68.
602. Shapiro L.M., Crake T., Poole-Wilson P.A. Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observation during cardiac catheterisation. *BMJ*. 1988. 296(6616): 170–171.
603. Kemp H.G., Kronmal R.A., Vlietstra R.E., Frye R.L. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: A CASS registry study. *J Am Coll Cardiol*. 1986. 7(3): 479–483.

604. Shaw L.J., Bugiardini R., Merz C.N.B. Women and Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009. 54(17): 1561–1575.
605. Gulati M., Cooper-DeHoff R.M., McClure C., Johnson B.D., Shaw L.J., Handberg E.M., et al. Adverse Cardiovascular Outcomes in Women With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Arch Intern Med.* 2009. 169(9): 843.
606. Johnson B.D. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Eur Heart J.* 2005. 27(12): 1408–1415.
607. Cohn P.F. Silent Myocardial Ischemia. *Circulation.* 2003. 108(10): 1263–1277.
608. Crawford M.H. Limitations of Continuous Ambulatory Electrocardiogram Monitoring for Detecting Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med.* 1978. 89(1): 1.
609. Саидова М.А., Митина И.Н. Ультразвуковые методы исследования сердца. В кн.: *Руководство по кардиологии в 4 т. / под ред. Е.И. Чазова. М., 2014. С. 217–319.*
610. Genders T.S.S., Steyerberg E.W., Alkadhi H., Leschka S., Desbiolles L., Nieman K., et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J.* 2011. 32(11): 1316–1330.
611. Fletcher G.F., Balady G., Froelicher V.F., Hartley L.H., Haskell W.L., Pollock M.L. Exercise Standards : A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1995. 91(2): 580–615.
612. Лупанов В.П., Нуралиев Э.Ю., Сергиенко И.В. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ишемической болезни сердца, оценке риска осложнений и прогноза. М.: Патисс, 2017.
613. Mark D.B. Exercise Treadmill Score for Predicting Prognosis in Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med.* 1987. 106(6): 793.
614. Gibbons R.J. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation.* 2002. 106(14): 1883–1892.
615. Mark D.B., Shaw L., Harrell F.E., Hlatky M.A., Lee K.L., Bengtson J.R., et al. Prognostic Value of a Treadmill Exercise Score in Outpatients with Suspected Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 1991. 325(12): 849–853.
616. Morise A.P., Diamond G.A. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J.* 1995. 130(4): 741–747.
617. Armstrong W. Stress echocardiography: Introduction, history, and methods. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 1997. 39(6): 499–522.
618. Саидова М.А. Стресс-эхокардиография с добутамином: возможности клинического применения в кардиологической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2009. 4: 73–79.
619. Gould K.L. Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009. 2(8): 1009–1023.
620. Sato A., Hiroe M., Tamura M., Ohigashi H., Nozato T., Hikita H., et al. Quantitative measures of coronary stenosis severity by 64-Slice CT angiography and relation to physiologic significance of perfusion in nonobese patients: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 2008. 49(4): 564–572.
621. Gould K.L. Coronary flow reserve and pharmacologic stress perfusion imaging: beginnings and evolution. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009. 2(5): 664–669.
622. Hacker M., Jakobs T., Hack N., Nikolaou K., Becker C., von Ziegler F., et al. Sixty-four slice spiral CT angiography does not predict the functional relevance of coronary artery stenoses in patients with stable angina. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007. 34(1): 4–10.
623. Gaemperli O., Schepis T., Valenta I., Koepfli P., Husmann L., Scheffel H., et al. Functionally relevant coronary artery disease: comparison of 64-section CT angiography with myocardial perfusion SPECT. *Radiology.* 2008. 248(2): 414–423.
624. Mowatt G., Cook J.A., Hillis G.S., Walker S., Fraser C., Jia X., et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2008. 94(11): 1386–1393.
625. Hacker M., Jakobs T., Matthiesen F., Vollmar C., Nikolaou K., Becker C., et al. Comparison of spiral multidetector CT angiography and myocardial perfusion imaging in the noninvasive detection of functionally relevant coronary artery lesions: first clinical experiences. *J Nucl Med.* 2005. 46(8): 1294–1300.
626. Rispler S., Keidar Z., Ghersi E., Roguin A., Soil A., Dragu R., et al. Integrated single-photon emission computed tomography and computed tomography coronary angiography for the assessment of hemodynamically significant coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2007. 49(10): 1059–1067.
627. Di Carli M.F., Dorbala S., Curillova Z., Kwong R.J., Goldhaber S.Z., Rybicki F.J., et al. Relationship between CT coronary angiography and stress perfusion imaging in patients with suspected ischemic heart disease assessed by integrated PET-CT imaging. *J Nucl Cardiol.* 2007. 14(6): 799–809.
628. Berman D.S., Hachamovitch R., Shaw L.J., Friedman J.D., Hayes S.W., Thomson L.E., et al. Roles of nuclear cardiology, cardiac computed tomography, and cardiac magnetic resonance: assessment of patients with suspected coronary artery disease. *J Nucl Med.* 2006. 47(1): 74–82.
629. Dorbala S., Di Carli M.F., Beanlands R.S., Merhige M.E., Williams B.A., Veledar E., et al. Prognostic Value of Stress Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2013. 61(2): 176–184.

630. Olmos L.I., Dakik H., Gordon R., Dunn J.K., Verani M.S., Quinones M.A., et al. Long-Term Prognostic Value of Exercise Echocardiography Compared With Exercise 201Tl, ECG, and Clinical Variables in Patients Evaluated for Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1998. 98(24): 2679–2686.
631. Nagaoka H., Isobe N., Kubota S., Iizuka T., Imai S., Suzuki T., et al. Comparison of Adenosine, Dobutamine, and Exercise Radionuclide Ventriculography in the Detection of Coronary Artery Disease. *Cardiology*. 1997. 88(2): 180–188.
632. Delbeke D., Schoder H., Martin W.H., Wahl R.L. Hybrid imaging (SPECT/CT and PET/CT): improving therapeutic decisions. *Semin Nucl Med*. 2009. 39(5): 308–340.
633. Knaapen P., de Haan S., Hoekstra O.S., Halbmeijer R., Appelman Y.E., Groothuis J.G., et al. Cardiac PET-CT: advanced hybrid imaging for the detection of coronary artery disease. *Neth Heart J*. 2010. 18(2): 90–98.
634. Flotats A., Knuuti J., Gutberlet M., Marcassa C., Bengel F.M., Kaufmann P.A., et al. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011. 38(1): 201–212.
635. Verberne H.J., Acampa W., Anagnostopoulos C., Ballinger J., Bengel F., De Bondt P., et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015. 42(12): 1929–1940.
636. Hulten E., Ahmadi A., Blankstein R. CT Assessment of Myocardial Perfusion and Fractional Flow Reserve. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015. 57(6): 623–631.
637. Lee J.H., Han D., Danad I., Hortaigh B.O., Lin F.Y., Min J.K. Multimodality Imaging in Coronary Artery Disease: Focus on Computed Tomography. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016. 24(1): 7–17.
638. Husmann L., Herzog B.A., Gaemperli O., Tatsugami F., Burkhard N., Valenta I., et al. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography and evaluation of stress-only single-photon emission computed tomography/computed tomography hybrid imaging: comparison of prospective electrocardiogram-triggering vs. retrospective gating. *Eur Heart J*. 2009. 30(5): 600–607.
639. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016. 37(39): 2999–3058.
640. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M.-I., Corella D., Arós F., et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013. 368(14): 1279–1290.
641. De Backer G. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2003. 24(17): 1601–1610.
642. Piepoli M.F., Corrà U., Benzer W., Bjarnason-Wehrens B., Dendale P., Gaita D., et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010. 17(1): 1–17.
643. Ciszewski A., Bilinska Z.T., Brydak L.B., Kepka C., Kruk M., Romanowska M., et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*. 2008. 29(11): 1350–1358.
644. Nichol K.L., Nordin J., Mullooly J., Lask R., Fillbrandt K., Iwane M. Influenza Vaccination and Reduction in Hospitalizations for Cardiac Disease and Stroke among the Elderly. *N Engl J Med*. 2003. 348(14): 1322–1332.
645. Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C., Rossouw J.E., Assaf A.R., Lasser N.L., et al. Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 2003. 349(6): 523–534.
646. Cayla G., Silvain J., O'Connor S.A., Collet J.P., Montalescot G. Current antiplatelet options for NSTEMI-ACS patients. *QJM*. 2012. 105(10): 935–948.
647. Collaboration A.T. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002. 324(7329): 71–86.
648. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994. 308(6921): 81–106.
649. Juulmoller S. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet*. 1992. 340(8833): 1421–1425.
650. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996. 348(9038): 1329–1339.
651. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007. 357(20): 2001–2015.
652. Cannon C.P., Harrington R.A., James S., Ardissino D., Becker R.C., Emanuelsson H., et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010. 375(9711): 283–293.
653. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 2001. 345(7): 494–502.

654. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., et al. 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*. 2017.
655. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A., et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017.
656. Frishman W.H. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *Yearbook of Medicine*. 2007. 2007: 331–334.
657. Rabinstein A.A. Patients With Prior Myocardial Infarction, Stroke, or Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the CHARISMA Trial. *Yearbook of Neurology and Neurosurgery*. 2008. 2008: 36–38.
658. Steen D.L., Khan I., Ansell D., Sanchez R.J., Ray K.K. Retrospective examination of lipid-lowering treatment patterns in a real-world high-risk cohort in the UK in 2014: comparison with the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014 lipid modification guidelines. *BMJ Open*. 2017. 7(2): e013255.
659. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991. 325(5): 293–302.
660. Flather M.D., Yusuf S., Køber L., Pfeffer M., Hall A., Murray G., et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet*. 2000. 355(9215): 1575–1581.
661. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2004. 351(20): 2058–2068.
662. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007. 370(9590): 829–840.
663. Dagenais G.R., Pogue J., Fox K., Simoons M.L., Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006. 368(9535): 581–588.
664. Rabinstein A.A. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Yearbook of Neurology and Neurosurgery*. 2007. 2007: 23–24.
665. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., Dahlöf B., Pitt B., Shi V., et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2008. 359(23): 2417–2428.
666. Mann J.F.E., Schmieder R.E., McQueen M., Dyal L., Schumacher H., Pogue J., et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2008. 372(9638): 547–553.
667. Bangalore S., Steg G., Deedwania P., Crowley K., Eagle K.A., Goto S., et al. β -Blocker Use and Clinical Outcomes in Stable Outpatients With and Without Coronary Artery Disease. *JAMA*. 2012. 308(13): 1340.
668. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. Российский кардиологический журнал. 2014. 107(3): 7–61.
669. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., Frontoni S., Pop-Busui R., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011. 27(7): 639–653.
670. Steffensen R., Grande P., Pedersen F., Haunsøj S. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. *Int J Cardiol*. 1993. 40(2): 143–153.
671. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2004. 364(9437): 849–857.
672. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., Thompson P.D., Ghali M., Garza D., et al. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure. *JAMA*. 2004. 292(18): 2217.
673. Henderson R.A., O'Flynn N., Guideline Development G. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart*. 2012. 98(6): 500–507.
674. Horinaka S., Yabe A., Yagi H., Ishimitsu T., Yamazaki T., Suzuki S., et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J*. 2010. 74(3): 503–509.

675. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R., Domzal-Bochenska M., Szymczak K., Szydłowski Z., et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1999. 13(3): 217–222.
676. Xu X., Zhang W., Zhou Y., Zhao Y., Liu Y., Shi D., et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. *Clin Drug Investig.* 2014. 34(4): 251–258.
677. Shehata M. Cardioprotective Effects of Oral Trimetazidine in Diabetic Patients With Anterior Wall Myocardial Infarction Treated with Thrombolysis. *Cardiol Res.* 2014. 5(2): 58–67.
678. Yaman M., Arslan U., Gumrukcuoglu H.A., Sahin M., Simsek H., Akdag S. Effects of Trimetazidine on T Wave Alternans in Stable Coronary Artery Disease. *Korean Circ J.* 2016. 46(3): 343–349.
679. Triggie C.R., Ding H. Cardiovascular impact of drugs used in the treatment of diabetes. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014. 5(6): 245–268.
680. Garber A.J., Abrahamson M.J., Bazilay J.I., Blonde L., Bloomgarden Z.T., Bush M.A., et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm-2016 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2016. 22(1): 84–113.
681. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009. 32(1): 193–203.
682. Malin S.K., Nightingale J., Choi S.E., Chipkin S.R., Braun B. Metformin modifies the exercise training effects on risk factors for cardiovascular disease in impaired glucose tolerant adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013. 21(1): 93–100.
683. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998. 352(9131): 854–865.
684. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008. 359(15): 1577–1589.
685. Kao J., Tobis J., McClelland R.L., Heaton M.R., Davis B.R., Holmes D.R., Jr., et al. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* 2004. 93(11): 1347–1350, A1345.
686. Floyd J.S., Wiggins K.L., Christiansen M., Dublin S., Longstreth W.T., Smith N.L., et al. Case-control study of oral glucose-lowering drugs in combination with long-acting insulin and the risks of incident myocardial infarction and incident stroke. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016. 25(2): 151–160.
687. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016. 37(38): 2893–2962.
688. Chang S.H., Wu L.S., Chiou M.J., Liu J.R., Yu K.H., Kuo C.F., et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2014. 13: 123.
689. Hemmingsen B., Schroll J.B., Wetterslev J., Gluud C., Vaag A., Sonne D.P., et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open.* 2014. 2(3): E162–175.
690. Maruthur N.M., Tseng E., Hutfless S., Wilson L.M., Suarez-Cuervo C., Berger Z., et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016. 164(11): 740–751.
691. Evans J.M., Doney A.S., AlZadjali M.A., Ogston S.A., Petrie J.R., Morris A.D., et al. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2010. 106(7): 1006–1010.
692. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A., Tsyuyki R.T., Johnson J.A. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care.* 2005. 28(10): 2345–2351.
693. Вершинина Е.О., Репин А.Н. Контраст-индуцированная нефропатия при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Сибирский медицинский журнал.* 2016. 31(3): 61–67.
694. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015. 38(1): 140–149.
695. Monami M., Genovese S., Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013. 15(10): 938–953.
696. Comparative Safety and Efficacy of Glibenclamide in the Elderly. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. 2011.
697. National Kidney F. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.* 2012. 60(5): 850–886.

698. Ueba H., Kuroki M., Hashimoto S., Umemoto T., Yasu T., Ishikawa S.E., et al. Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway. *Atherosclerosis*. 2005. 183(1): 35–39.
699. Azimova K., San Juan Z., Mukherjee D. Cardiovascular safety profile of currently available diabetic drugs. *Ochsner J*. 2014. 14(4): 616–632.
700. Zou C., Hu H. Use of pioglitazone in the treatment of diabetes: effect on cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2013. 9: 429–433.
701. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K., et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005. 366(9493): 1279–1289.
702. Gerich J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010. 27(2): 136–142.
703. Wright E.M., Loo D.D., Hirayama B.A. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*. 2011. 91(2): 733–794.
704. Hummel C.S., Lu C., Loo D.D., Hirayama B.A., Voss A.A., Wright E.M. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011. 300(1): C14–21.
705. Rosenwasser R.F., Sultan S., Sutton D., Choksi R., Epstein B.J. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013. 6: 453–467.
706. Grempler R., Thomas L., Eckhardt M., Himmelsbach F., Sauer A., Sharp D.E., et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2012. 14(1): 83–90.
707. Cinti F., Moffa S., Impronta F., Cefalo C.M., Sun V.A., Sorice G.P., et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2017. 11: 2905–2919.
708. Tahara A., Kurosaki E., Yokono M., Yamajuku D., Kihara R., Hayashizaki Y., et al. Pharmacological profile of ipragliflozin (ASP1941), a novel selective SGLT2 inhibitor, in vitro and in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2012. 385(4): 423–436.
709. Kovacs C.S., Seshiah V., Swallow R., Jones R., Rattunde H., Woerle H.J., et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014. 16(2): 147–158.
710. Chilton R., Tikkanen I., Cannon C.P., Crowe S., Woerle H.J., Broedl U.C., et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015. 17(12): 1180–1193.
711. Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Hantel S., Salsali A., et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J*. 2016. 37(19): 1526–1534.
712. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015. 373(22): 2117–2128.
713. Salsali A., Kim G., Woerle H.J., Broedl U.C., Hantel S. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2016. 18(10): 1034–1040.
714. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., Fulcher G., Erondu N., Desai M., et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017. 19(7): 926–935.
715. Doggrel S.A. Cardiovascular outcomes with canagliflozin - is it on the CANVAS? *Expert Opin Pharmacother*. 2018. 19(2): 163–166.
716. Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z., Wilding J.P., Khunti K., Holl R.W., et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017. 136(3): 249–259.
717. Kosiborod M., Lam C.S.P., Kohsaka S., Kim D.J., Karasik A., Shaw J., et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018. 71(23): 2628–2639.
718. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019. 380(4): 347–357.
719. Inzucchi S.E., Zinman B., Wanner C., Ferrari R., Fitchett D., Hantel S., et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*. 2015. 12(2): 90–100.
720. Kawata T., Iizuka T., Iemitsu K., Takihata M., Takai M., Nakajima S., et al. Ipragliflozin Improves Glycemic Control and Decreases Body Fat in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med Res*. 2017. 9(7): 586–595.
721. Kashiwagi A., Sakatani T., Nakamura I., Akiyama N., Kazuta K., Ueyama E., et al. Improved cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes treated with ipragliflozin: a pooled analysis of six randomized, placebo-controlled trials. *Endocr J*. 2018. 65(7): 693–705.

722. Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Tabuchi H, Uno S. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother*. 2018. 19(3): 189–201.
723. Bando Y, Tohyama H, Aoki K, Kanehara H, Hisada A, Okafuji K, et al. Ipragliflozin lowers small, dense low-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016. 6: 1–7.
724. Goto H, Nomiya T, Mita T, Yasunari E, Azuma K, Komiya K, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, reduces intimal thickening after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011. 405(1): 79–84.
725. Fadini G.P., Avogaro A. Potential manipulation of endothelial progenitor cells in diabetes and its complications. *Diabetes Obes Metab*. 2010. 12(7): 570–583.
726. Fadini G.P., Avogaro A. Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: beyond GLP-1. *Vascu Pharmacol*. 2011. 55(1–3): 10–16.
727. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Kober L.V., et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015. 373(23): 2247–2257.
728. Thompson A.M., Trujillo J.M. Dulaglutide: the newest GLP-1 receptor agonist for the management of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2015. 49(3): 351–359.
729. Umpierrez G., Tofe Povedano S., Perez Manghi F., Shurzinske L., Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014. 37(8): 2168–2176.
730. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A., et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016. 375(4): 311–322.
731. Davies M., Pieber T.R., Hartoft-Nielsen M.L., Hansen O.K.H., Jabbour S., Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017. 318(15): 1460–1470.
732. Marso S.P., Bain S.C., Consofi A., Eliaschewitz F.G., Jodar E., Leiter L.A., et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016. 375(19): 1834–1844.
733. Hjersted J.B., Flint A., Brooks A., Axelsen M.B., Kvist T., Blundell J. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2018. 20(3): 610–619.
734. Gelonze B., de Lima-Junior J.C., Velloso L.A. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in the Brain-Adipocyte Axis. *Drugs*. 2017. 77(5): 493–503.
735. Blundell J., Finlayson G., Axelsen M., Flint A., Gibbons C., Kvist T., et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2017. 19(9): 1242–1251.
736. Buse J.B., Rosenstock J., Sesti G., Schmidt W.E., Montanya E., Brett J.H., et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009. 374(9683): 39–47.
737. Buse J.B., Nauck M., Forst T., Sheu W.H., Shenouda S.K., Heilmann C.R., et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013. 381(9861): 117–124.
738. Pratley R.E., Nauck M.A., Barnett A.H., Feinglos M.N., Ovalle F., Harman-Boehm I., et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014. 2(4): 289–297.
739. Nauck M., Rizzo M., Johnson A., Bosch-Traber H., Madsen J., Cariou B. Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2016. 39(9): 1501–1509.
740. Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T., Gonzalez J.G., Atisso C., Sealls W., et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014. 384(9951): 1349–1357.
741. Ahmann A.J., Capehorn M., Charpentier G., Dotta F., Henkel E., Lingway I., et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018. 41(2): 258–266.
742. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J., et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015. 373(3): 232–242.
743. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C., Bakris G.L., Menon V., Perez A.T., et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015. 385(9982): 2067–2076.
744. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Steg P.G., Davidson J., Hirshberg B., et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013. 369(14): 1317–1326.

745. Radholm K., Wu J.H., Wong M.G., Foote C., Fulcher G., Mahaffey K.W., et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes - A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018. 140: 118–128.
746. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Bonaca M.P., et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019. 393(10166): 31–39.
747. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014. 7: 169–183.
748. Kansagara D., Fu R., Freeman M., Wolf F., Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2011. 154(4): 268–282.
749. American Diabetes A. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2018. 36(1): 14–37.
750. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016. 37(3): 267–315.
751. Handelsman Y., Bloomgarden Z.T., Grunberger G., Umpierrez G., Zimmerman R.S., Bailey T.S., et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract.* 2015. 21 Suppl 1: 1–87.
752. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018. 41(Suppl 1): S4–S6.
753. Handelsman Y., Henry R.R., Bloomgarden Z.T., Dagogo-Jack S., DeFronzo R.A., Einhorn D., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Sglit-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2016. 22(6): 753–762.
754. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016. 37(27): 2129–2200.
755. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes.* 2016. 40(3): 193–195.
756. Avogaro A., Fadini G.P., Sesti G., Bonora E., Del Prato S. Continued efforts to translate diabetes cardiovascular outcome trials into clinical practice. *Cardiovasc Diabetol.* 2016. 15(1): 111.
757. Cohen M.V., Gorlin R. Main left coronary artery disease. Clinical experience from 1964–1974. *Circulation.* 1975. 52(2): 275–285.
758. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation.* 1983. 68(5): 939–950.
759. Killip T., Passamani E., Davis K. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary bypass surgery. Eight years follow-up and survival in patients with reduced ejection fraction. *Circulation.* 1985. 72(6 Pt 2): V102–109.
760. Sedlis S.P., Hartigan P.M., Teo K.K., Maron D.J., Spertus J.A., Mancini G.B., et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med.* 2015. 373(20): 1937–1946.
761. Арутюнян Г.К., Терещенко А.С., Кайралиев Д.М., Меркулов Е.В., Проваторов С.И., Самко А.Н. Стентирование незащищенного ствола левой коронарной артерии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца: эволюция представлений. *Неотложная кардиология.* 2017. 1: 25–33.
762. Fajadet J., Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2012. 33(1): 36–50.
763. Stone G.W., Sabik J.F., Serruys P.W., Simonton C.A., Genereux P., Puskas J., et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016. 375(23): 2223–2235.
764. Mohr F.W., Morice M.-C., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stähle E., Colombo A., et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *The Lancet.* 2013. 381(9867): 629–638.
765. Morice M.C., Serruys P.W., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stähle E., Colombo A., et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation.* 2010. 121(24): 2645–2653.
766. Head S.J., Davierwala P.M., Serruys P.W., Redwood S.R., Colombo A., Mack M.J., et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J.* 2014. 35(40): 2821–2830.
767. Morice M.C., Serruys P.W., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stähle E., Colombo A., et al. Five-Year Outcomes in Patients With Left Main Disease Treated With Either Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery Trial. *Circulation.* 2014. 129(23): 2388–2394.

768. Genereux P., Palmerini T., Caixeta A., Cristea E., Mehran R., Sanchez R., et al. SYNTAX Score Reproducibility and Variability Between Interventional Cardiologists, Core Laboratory Technicians, and Quantitative Coronary Measurements. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2011. 4(6): 553–561.
769. Ahn J.M., Roh J.H., Kim Y.H., Park D.W., Yun S.C., Lee P.H., et al. Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015. 65(20): 2198–2206.
770. Park S.J., Kim Y.H., Park D.W., Yun S.C., Ahn J.M., Song H.G., et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011. 364(18): 1718–1727.
771. Ruygrok P.N., Serruys P.W. Intracoronary Stenting: From Concept to Custom. *Circulation*. 1996. 94(5): 882–890.
772. Mohan S., Dhali A. A comparative study of restenosis rates in bare metal and drug-eluting stents. *International Journal of Angiology*. 2010. 19(02): e66–e72.
773. Stone G.W., Ellis S.G., Cannon L., Mann J.T., Greenberg J.D., Spriggs D., et al. Comparison of a Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stent With a Bare Metal Stent in Patients With Complex Coronary Artery Disease. *JAMA*. 2005. 294(10): 1215.
774. Habib A., Finn A.V. Endothelialization of drug eluting stents and its impact on dual anti-platelet therapy duration. *Pharmacological Research*. 2015. 93: 22–27.
775. Stettler C., Wandel S., Allemann S., Kastrati A., Morice M.C., Schömig A., et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *The Lancet*. 2007. 370(9591): 937–948.
776. Левицкий И.В., Самко А.Н., Меркулов Е.В., Миронов В.М., Карпов Ю.А. Второе поколение стентов с лекарственным покрытием. Коронарный стент с покрытием зотаролимус. Атмосфера. Новости кардиологии. 2011. 3: 17–21.
777. Iakovou I. Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA*. 2005. 293(17): 2126.
778. Kang S.H., Park K.W., Kang D.Y., Lim W.H., Park K.T., Han J.K., et al. Biodegradable-polymer drug-eluting stents vs. bare metal stents vs. durable-polymer drug-eluting stents: a systematic review and Bayesian approach network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014. 35(17): 1147–1158.
779. Терещенко А.С., Миронов В.М., Меркулов Е.В., Левицкий И.В., Самко А.Н. Поздние и очень поздние тромбозы стентов с лекарственным покрытием. Эндоваскулярная хирургия. 2014. 2014. 1: 9–16.
780. Pandya B. Biodegradable polymer stents vs second generation drug eluting stents: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *World J Cardiol*. 2016. 8(2): 240.
781. El-Hayek G., Bangalore S., Casso Dominguez A., Devireddy C., Jaber W., Kumar G., et al. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent to Second-Generation Durable Polymer Drug-Eluting Stents. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017. 10(5): 462–473.
782. Meredith I.T., Verheye S., Dubois C.L., Dens J., Fajadet J., Carrié D., et al. Primary Endpoint Results of the EVOLVE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012. 59(15): 1362–1370.
783. Миронов В.М., Самко А.Н., Меркулов Е.В. Рентгеноэндоваскулярная имплантация биоразстворимого сосудистого каркаса (стента) в коронарные артерии (первый опыт). Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2013. 3(3): 71–76.
784. Tenekecioglu E., Ferooq V., Bourantas C.V., Silva R.G., Onuma Y., Yilmaz M., et al. Bioresorbable scaffolds: a new paradigm in percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016. 16: 38.
785. Bil J., Gil R.J. Bioresorbable vascular scaffolds—what does the future bring? *J Thorac Dis*. 2016. 8(8): E741–E745.
786. Lee J.M., Park K.W., Koo B.-K., Kim H.-S. Stenting of Coronary Bifurcation Lesions: a Literature and Technical Review. *Curr Cardiol Rep*. 2015. 17(6): 45.
787. Sawaya F.J., Lefevre T., Chevalier B., Garot P., Hovasse T., Morice M.C., et al. Contemporary Approach to Coronary Bifurcation Lesion Treatment. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016. 9(18): 1861–1878.
788. Squeglia G.A., Chevalier B. Kissing balloon inflation in percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012. 5(8): 803–811.
789. Galassi A., Grantham A., Kandzari D., Lombardi W., Moussa I., Thompson C., et al. Percutaneous Treatment of Coronary Chronic Total Occlusions Part 1: Rationale and Outcomes. *Interv Cardiol*. 2014. 9(3): 195–200.
790. Brilakis E.S., Nicholson W.J. Expanding options for retrograde recanalisation of right coronary artery chronic total occlusions. *EuroIntervention*. 2016. 11(11): e1214–e1217.
791. Barbato E., Carrié D., Dardas P., Fajadet J., Gaul G., Haude M., et al. European expert consensus on rotational atherectomy. *EuroIntervention*. 2015. 11(1): 30–36.
792. Ahn J.-M., Lee P.H., Park S.-J. Practical based approach to left main bifurcation stenting. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016. 16(1): 49.
793. Roh J.-H., Santoso T., Kim Y.-H. Which technique for double stenting in unprotected left main bifurcation coronary lesions? *EuroIntervention*. 2015. 11(V): V125–V128.
794. Dash D. Stenting of left main coronary artery stenosis: A to Z. *Heart Asia*. 2013. 5(1): 18–27.
795. Tomey M.I., Kini A.S., Sharma S.K. Current Status of Rotational Atherectomy. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014. 7(4): 345–353.

796. Garcia-Blas S., Nunez J., Mainar L., Minana G., Bonanad C., Racugno P., et al. Usefulness and safety of a guide catheter extension system for the percutaneous treatment of complex coronary lesions by a transradial approach. *Med Princ Pract.* 2015. 24(2): 171–177.
797. Миронов В.М., Огнерубов Д.В., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Методика глубокого проведения коронарного проводника при сложной анатомии коронарного русла. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2017. 98(4): 207–213.
798. Wijns W., Shite J., Jones M.R., Lee S.W.L., Price M.J., Fabbiochi F., et al. Optical coherence tomography imaging during percutaneous coronary intervention impacts physician decision-making: ILUMIEN I study. *Eur Heart J.* 2015. 36(47): 3346–3355.
799. Foin N., Sen S., Allegria E., Petraco R., Nijjer S., Francis D.P., et al. Maximal expansion capacity with current DES platforms: a critical factor for stent selection in the treatment of left main bifurcations? *EuroIntervention.* 2013. 8(11): 1315–1325.
800. Godino C., Colombo A. *Complications of Percutaneous Coronary Intervention.* PanVascular Medicine: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 2297–2322.
801. Саммит по коронарным осложнениям (Сборник клинических случаев). М.: ИнтерМедСервис. 2016.
802. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994. 344(8934): 1383–1389.
803. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., Isles C.G., Lorimer A.R., MacFarlane P.W., et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995. 333(20): 1301–1307.
804. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., Rouleau J.L., Rutherford J.D., Cole T.G., et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996. 335(14): 1001–1009.
805. Downs J.R., Clearfield M., Weis S., Whitney E., Shapiro D.R., Beere P.A., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998. 279(20): 1615–1622.
806. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998. 339(19): 1349–1357.
807. Waters D., Schwartz G.G., Olsson A.G. The Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering (MIRACL) trial: a new frontier for statins? *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001. 2(3): 111–114.
808. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002. 360(9326): 7–22.
809. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., Bollen E.L., Buckley B.M., Cobbe S.M., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002. 360(9346): 1623–1630.
810. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R., Athyros V.V., Symeonidis A.N., Basayannis E.O., et al. Treatment with atorvastatin in the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin.* 2002. 18(4): 220–228.
811. Pasceri V., Patti G., Nusca A., Pristipino C., Richichi G., Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation.* 2004. 110(6): 674–678.
812. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Brown B.G., Ganz P., Vogel R.A., et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004. 291(9): 1071–1080.
813. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Rader D.J., Rouleau J.L., Belder R., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004. 350(15): 1495–1504.
814. Strandberg T.E., Feely J., Sigurdsson E.L. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label comparison of the effects of rosuvastatin 10 mg/d and atorvastatin 10 mg/d in high-risk adults: a DISCOVERY study. *Clin Ther.* 2004. 26(11): 1821–1833.
815. Pitt B., Loscalzo J., Ycas J., Raichlen J.S. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008. 51(15): 1440–1445.
816. Jones P.H., Hunninghake D.B., Ferdinand K.C., Stein E.A., Gold A., Caplan R.J., et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther.* 2004. 26(9): 1388–1399.
817. de Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D., Lewis E.F., Fox K.A., White H.D., et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004. 292(11): 1307–1316.

818. Willich S.N., Muller-Nordhorn J., Sonntag F., Voller H., Meyer-Sabellek W., Wegscheider K., et al. Economic evaluation of a compliance-enhancing intervention in patients with hypercholesterolemia: design and baseline results of the Open Label Primary Care Study: Rosuvastatin Based Compliance Initiatives To Achievements of LDL Goals (ORBITAL) study. *Am Heart J*. 2004. 148(6): 1060–1067.
819. Stalenhoef A.F., Ballantyne C.M., Sarti C., Murin J., Tonstad S., Rose H., et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J*. 2005. 26(24): 2664–2672.
820. Kjekshus J., Dunselman P., Blideskog M., Eskilson C., Hjalmarson A., McMurray J.V., et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2005. 7(6): 1059–1069.
821. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D., Shear C., Barter P., Fruchart J.C., et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005. 352(14): 1425–1435.
822. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J., Olsson A.G., Tikkanen M.J., Holme I., et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005. 294(19): 2437–2445.
823. Ballantyne C.M., Bertolami M., Hernandez Garcia H.R., Nul D., Stein E.A., Theroux P., et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY) II. *Am Heart J*. 2006. 151(5): 975 e971–979.
824. Crouse J.R., 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A., Evans G.W., Palmer M.K., O'Leary D.H., et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007. 297(12): 1344–1353.
825. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., Barlera S., Franzosi M.G., Latini R., et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008. 372(9645): 1231–1239.
826. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q., Kraiss L.W., Parker D.L., Saam T., et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J*. 2008. 155(3): 584 e581–588.
827. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M., Jr., Kastelein J.J., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008. 359(21): 2195–2207.
828. Fellstrom B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E., Holdaas H., Bannister K., Beutler J., et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009. 360(14): 1395–1407.
829. Avis H.J., Hutten B.A., Gagne C., Langslet G., McCrindle B.W., Wiegman A., et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010. 55(11): 1121–1126.
830. Nicholls S.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M., Barter P.J. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol*. 2010. 105(1): 69–76.
831. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016. 375(19): 1834–1844.
832. Koren M.J., Lundqvist P., Bolognese M., Neutel J.M., Monsalvo M.L., Yang J., et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014. 63(23): 2531–2540.
833. Hirayama A., Honarpour N., Yoshida M., Yamashita S., Huang F., Wasserman S.M., et al. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk—primary results from the phase 2 YUKAWA study. *Circ J*. 2014. 78(5): 1073–1082.
834. Watts G.F., Chan D.C., Somaratne R., Wasserman S.M., Scott R., Marcovina S.M., et al. Controlled study of the effect of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibition with evolocumab on lipoprotein(a) particle kinetics. *Eur Heart J*. 2018. 39(27): 2577–2585.
835. Blom D.J., Djedjos C.S., Monsalvo M.L., Bridges I., Wasserman S.M., Scott R., et al. Effects of Evolocumab on Vitamin E and Steroid Hormone Levels: Results from the 52-Week, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled DESCARTES Study. *Circ Res*. 2015. 117(8): 731–741.
836. Ray K.K., Landmesser U., Leiter L.A., Kallend D., Dufour R., Karakas M., et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017. 376(15): 1430–1440.
837. Ray K.K., Stoekenbroek R.M., Kallend D., Nishikido T., Leiter L.A., Landmesser U., et al. Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2019 Sep 25. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3502.
838. Gaudet D., Alexander V.J., Baker B.F., Brisson D., Tremblay K., Singleton W., et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2015. 373(5): 438–447.
839. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G., Zhu J., Xavier D., Liu L., et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016. 374(21): 2021–2031.

840. Nissen S.E., Stroes E., Dent-Acosta R.E., Rosenson R.S., Lehman S.J., Sattar N., et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016. 315(15): 1580–1590.
841. Giugliano R.P., Mach F., Zavitz K., Kurtz C., Im K., Kanevsky E., et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017. 377(7): 633–643.
842. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T., Ballantyne C.M., Cho L., Kastelein J.J., et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016. 316(22): 2373–2384.
843. Raal F.J., Hovingh G.K., Blom D., Santos R.D., Harada-Shiba M., Bruckert E., et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017. 5(4): 280–290.
844. Bays H.E., Leiter L.A., Colhoun H.M., Thompson D., Bessac L., Pordy R., et al. Alirocumab Treatment and Achievement of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B Goals in Patients With Hypercholesterolemia: Pooled Results From 10 Phase 3 ODYSSEY Trials. *J Am Heart Assoc*. 2017. 6(8). pii: e005639.
845. Leiter L.A., Muller-Wieland D., Baccara-Dinet M.T., Letierce A., Samuel R., Cariou B. Efficacy and safety of alirocumab in people with prediabetes vs those with normoglycaemia at baseline: a pooled analysis of 10 phase III ODYSSEY clinical trials. *Diabet Med*. 2018. 35(1): 121-130.
846. Farnier M., Colhoun H.M., Sasiela W.J., Edelberg J.M., Asset G., Robinson J.G. Long-term treatment adherence to the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab in 6 ODYSSEY Phase III clinical studies with treatment duration of 1 to 2 years. *J Clin Lipidol*. 2017. 11(4): 986–997.
847. Kosiborod M.N., Jhund P., Docherty K.F., Diez M., Petrie M.C., Verma S., et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020. 141(2): 90-99.
848. Brown A.J.M., Lang C., McCrimmon R., Struthers A. Does dapagliflozin regress left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes? A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017. 17(1): 229.
849. Ridker P.M., MacFadyen J.G., Thuren T., Everett B.M., Libby P., Glynn R.J., et al. Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017.
850. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017. 377(12): 1119–1131.
851. Sattar N., Toth P.P., Blom D.J., Koren M.J., Soran H., Uhart M., et al. Effect of the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitor Evolocumab on Glycemia, Body Weight, and New-Onset Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2017. 120(9): 1521–1527.
852. Hovingh G.K., Raal F.J., Dent R., Stefanutti C., Descamps O., Masana L., et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017. 11(6): 1448–1457.
853. Koren M.J., Sabatine M.S., Giugliano R.P., Langslet G., Wiviott S.D., Ruzza A., et al. Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019. 74(17): 2132–2146.
854. Wright R.S., Collins M.G., Stoekenbroek R.M., Robson R., Wijngaard P.L.J., Landmesser U., et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc*. 2019.
855. Jia X., Al Rifai M., Gluckman T.J., Birnbaum Y., Virani S.S. Highlights from Selected Cardiovascular Disease Prevention Studies Presented at the 2019 European Society of Cardiology Congress. *Curr Atheroscler Rep*. 2019. 21(12): 46.
856. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Eng J Med*. 2019. 380(1): 11–22.

Подписано в печать .04.2020. Формат 148 × 210 ¹/₁₆.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 9.5 усл. печ. л. Тираж 500. Заказ № 251217

Издательство ООО «ПатиСС».
121596, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, стр. 3,
БЦ «Гранд Сетунь Плаза», оф. В629

Отпечатано в ООО «Компания Артишок»
125364, г. Москва, ул. Свободы, д. 39, стр. 5, помещение IV