

**ЛУГИНОВА ЗОЯ ГРИГОРЬЕВНА**

**Оценка влияния краткосрочной интенсивной липидснижающей терапии на каротидный атеросклероз у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска по данным трехмерного ультразвукового исследования**

14.01.05 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в отделе проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Сусеков Андрей Владимирович**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Балахонова Татьяна Валентиновна**

**Официальные оппоненты:**

заведующий первичным сосудистым отделением

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51

Департамента здравоохранения города Москвы»,

доктор медицинских наук, профессор

**Затейщиков Дмитрий Александрович**

заместитель директора по научной работе, врач-кардиолог

обособленного подразделения Медицинский научно-

образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет

имени М.В. Ломоносова», доктор медицинских наук,

профессор, чл.-корр. РАН

**Мацкеплишвили Симон Теймуразович**

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018г в \_\_\_\_\_ ч на заседании диссертационного совета Д 208.016.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3) и на сайте: [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Бочкарева Елена Викторовна**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКШ	аортокоронарное шунтирование
Апо А1	Апобелок А1
Апо В	Апобелок В
АлАТ	аланинаминотрансфераза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
АСБ	атеросклеротическая бляшка
ВПН	верхний предел нормы
вч-СРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
ИЛ-6	интерлейкин 6
КК	креатинкиназа
ЛП (а)	липопротеин (а)
н/д	недостоверно
НОА	Национальное Общество по изучению Атеросклероза
ОВССР	очень высокий сердечно-сосудистый риск
ОХС	общий холестерин
РКО	Российское кардиологическое общество
РосОКР	Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики
ТБКА	транслюминальная баллонная ангиопластика
ТГ	триглицериды
ТИМ	толщина интима-медиа
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в настоящее время – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центра кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации)
ХС-ЛВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС-нелВП	холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности
GCP	Good Clinical Practice – Надлежащая клиническая практика
EAS	European Atherosclerosis Society – Европейское общество атеросклероза
ESC	European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов
3D-УЗИ	трехмерное ультразвуковое исследование
Δ	изменения или различия между значениями показателя

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Атеросклероз и его основные осложнения (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, перемежающаяся хромота) являются серьезной медико-социальной проблемой в экономически развитых странах, включая Российскую Федерацию. В соответствии с рекомендациями ECS/EAS (2016 г.) и НОА/РКО (2012 г.) по диагностике и лечению дислипидемий для больных ОВССР установлены рекомендованные целевые уровни ХС-ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л или снижение уровня ХС-ЛНП  $\geq 50\%$  от исходных значений. Вместе с тем в России в повседневной клинической практике назначаются низкие дозы статинов и в большинстве случаев не удается достигать рекомендуемых целевых значений уровня ХС-ЛНП.

Ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А (статины) являются ключевыми лекарственными средствами в первичной и вторичной профилактике атеросклероза с большой доказательной базой. Помимо липидснижающих эффектов статинов показано и плеiotропное влияние статинов на АСБ, что было доказано в многочисленных исследованиях с использованием инструментальных методов, в том числе в работах последних лет с использованием когерентной томографии (Wicks R.T., 2014), где результаты активной терапии статинами оценивались, как правило, через 12 – 24 мес. от начала лечения.

В международных рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий активно обсуждается необходимая длительность курса терапии статинами у больных высокого сердечно-сосудистого риска, которая позволяет оценить регрессию АСБ в различных сосудистых бассейнах (Noyes A.M. et al., 2014). Значительное количество клинических исследований со статинами было посвящено изучению их влияния на течение атеросклероза в сонных артериях (Aintsworth C.D. et al., 2005, Yamada K. et al., 2009).

Для диагностики и мониторинга влияния терапии статинами на атеросклероз сонных артерий все чаще используют неинвазивные методы исследования, такие как магнитно-резонансная томография с высоким разрешением и 3D-УЗИ, которое объединяет преимущества объемного сосудистого изображения, используемые в магнитно-резонансной или компьютерной томографии, и изображения ультразвука (высокая доступность, отсутствие лучевой нагрузки и меньшая стоимость). В работах с использованием 3D-УЗИ изучалось влияние гиполипидемической терапии на динамику объема АСБ в сонных артериях и оценивалась возможность стабилизации/регрессии атером сонных артерий на фоне терапии статинами в более короткие сроки – от 3 до 6 мес. (Aintsworth CD, et al. 2005; Yamada K, et al. 2009).

В мировой научной литературе к моменту планирования диссертационной работы (2013 г.) было недостаточно данных по оценке эффективности краткосрочной (менее 12 мес.) интенсивной терапии статинами у больных ОВССР с атеросклерозом сонных артерий. В связи с этим в рамках диссертационной работы изучение влияния краткосрочной липидснижающей терапии на состояние атеросклероза сонных артерий является весьма актуальным.

**Цель исследования.** Оценить влияние краткосрочной интенсивной липидснижающей терапии на каротидный атеросклероз у пациентов ОВССР по данным 3D-УЗИ.

**Задачи исследования:**

1. Изучить эффективность воздействия краткосрочной (12 нед) терапии розувастатином 40 мг/сут на липидные параметры, апобелки и маркеры воспаления по сравнению со стандартной терапией статинами.

2. Определить исходные объемные показатели АСБ в сонных артериях в группе пациентов ОВССР по данным 3D-УЗИ (n = 80).

3. Оценить динамику объема атером в сонных артериях по данным 3D-УЗИ под влиянием краткосрочной (12 нед) терапии розувастатином 40 мг/сут по сравнению со стандартной терапией статинами.

4. По результатам корреляционного анализа изучить возможность связи между объемом бляшек в сонных артериях, липидами, апобелками и активностью маркеров воспаления у больных ОВССР в группе приема розувастатина 40 мг/сут.

**Научная новизна.** Впервые изучена эффективность краткосрочной липидснижающей терапии у пациентов ОВССР по данным 3D-УЗИ сонных артерий.

Впервые в краткосрочном рандомизированном исследовании проведен анализ влияния интенсивной терапии розувастатином 40 мг/сут на липидный профиль и маркеры воспаления (вч-СРБ, ИЛ-6) по сравнению со стандартной терапией, используемой в рутинной клинической практике.

**Практическая значимость.** В соответствии с рекомендациями ECS/EAS (2016 г.) и НОА/РКО/РосОКР (2012 г.) по диагностике и лечению дислипидемий получены данные, которые могут быть использованы для улучшения информированности пациентов ОВССР о степени тяжести атеросклероза сонных артерий, что может влиять на приверженность к терапии статинами.

Оценены возможности 3D-УЗИ в диагностике и мониторинге течения атеросклеротического процесса в сонных артериях у больных ОВССР.

**Внедрение в практику.** Результаты исследования внедрены в практику работы клинических отделов НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.

**Апробация диссертации.** Состоялась 23 мая 2017 г. на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендуемых ВАК. Материалы диссертации были представлены на следующих конгрессах: IV Международный Интернет-Конгресс специалистов по внутренним болезням, Москва 2015; Международный конгресс по атеросклерозу, посвященный памяти Аничкова Н.Н., Санкт-Петербург, 2016; 84th EAS Congress, Инсбрук, 2016.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 103 страницах компьютерной верстки, состоит из списка сокращений, введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 157 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Работа содержит 24 таблицы и 9 рисунков.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В период отбора в исследование были обследованы 138 пациентов ОВССР с дислипидемией, из которых в основную фазу исследования включены 80 больных, отвечающих критериям включения и исключения.

**Критерии включения.** В исследование были включены женщины и мужчины в возрасте от 50 до 70 лет ОВССР и дислипидемией. Критериями включения в исследование явились отсутствие достижения рекомендованных целевых уровней ХС-ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л при постоянной терапии статинами в течение не менее 12 нед и наличие одной и более АСБ в сонных артериях, суживающей просвет сосуда от 20 до 70%.

**Критерии исключения.** Не включались пациенты с семейной гиперхолестеринемией, с наличием показаний для проведения операции на сонных артериях, принимавшие максимальные разрешенные дозы аторвастатина 80 мг/сут или розувастатина 40 мг/сут, у которых активность АлАТ и АсАТ  $> 20\%$  выше ВПН, активность КК в 3 раза  $> ВПН$ . Кроме того, критериями исключения являлись любые другие состояния или заболевания, при которых участие больного в исследовании явилось нежелательным.

**Дизайн исследования.** Исследование является открытым, рандомизированным, проспективным, проведено в параллельных группах. Продолжительность исследования составила 14 нед. (период отмены приема статинов и основная фаза исследования). Схема исследования представлена в таблице 1, дизайн исследования – на рисунке 1.

При 1-м визите у всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, проведены физикальный осмотр и сбор анамнеза, даны рекомендации по гиполипидемической диете, выполнен биохимический анализ крови на фоне терапии статинами и проведено дуплексное сканирование для определения наличия АСБ в сонных артериях и степени стенозирования сонных артерий, а также отменена терапия статинами в течение 2-х нед для оценки исходных показателей липидов (по согласованию с Этическим Комитетом ФГБУ «РКНПК» Минздрава России).

Таблица 1

Схема исследования

Исследование	Скрининг <i>n</i> = 138	0 нед. <i>n</i> = 80 (40+40)	6 нед. <i>n</i> = 80 (40+40)	12 нед. <i>n</i> = 80 (40+40)
	Визиты			
	1	2	3	4
Скрининг, критерии включения/исключения	+	+		
Информированное согласие на участие в исследовании	+			
Объективный осмотр	+	+	+	+
Биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, АЛАТ, АсАТ, КК, глюкоза, общий билирубин).	+	+	+	+
ОХС, ТГ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ХС-нелВП	+	+	+	+
Апобелки (Апо В, Апо А1)		+	+	+
Гликированный гемоглобин		+	+	+
вч-СРБ		+	+	+
ИЛ-6		+	+	+
Оценка переносимости и безопасности терапии статинами			+	+
Дуплексное сканирование сонных артерий		+		+
3D-УЗИ		+		+

При 2-м визите пациенты, отвечающие критериям включения/исключения в исследование, были рандомизированы методом конвертов в соотношении 1:1 на

две группы по 40 пациентов в каждой: основная группа (прием розувастатина 40 мг/сут) и контрольная группа (стандартная терапия статинами: симвастатин 40 мг/сут или другие статины в эквивалентных дозах). Выполнен биохимический анализ крови (определение исходного уровня липидов), а также проведено исходное 3D-УЗИ сонных артерий. Через 6 нед лечения статинами больные были приглашены в клинику (3-й визит) для физикального осмотра, и при необходимости, коррекции текущей сердечно-сосудистой терапии, оценки эффективности, переносимости и безопасности липидснижающей терапии. При переносимости и безопасности терапии статинами пациентами лечение было продолжено до окончания исследования (4-й визит, 12 нед терапии). Во время 4-го визита было проведено контрольное дуплексное сканирование и 3D-УЗИ сонных артерий.

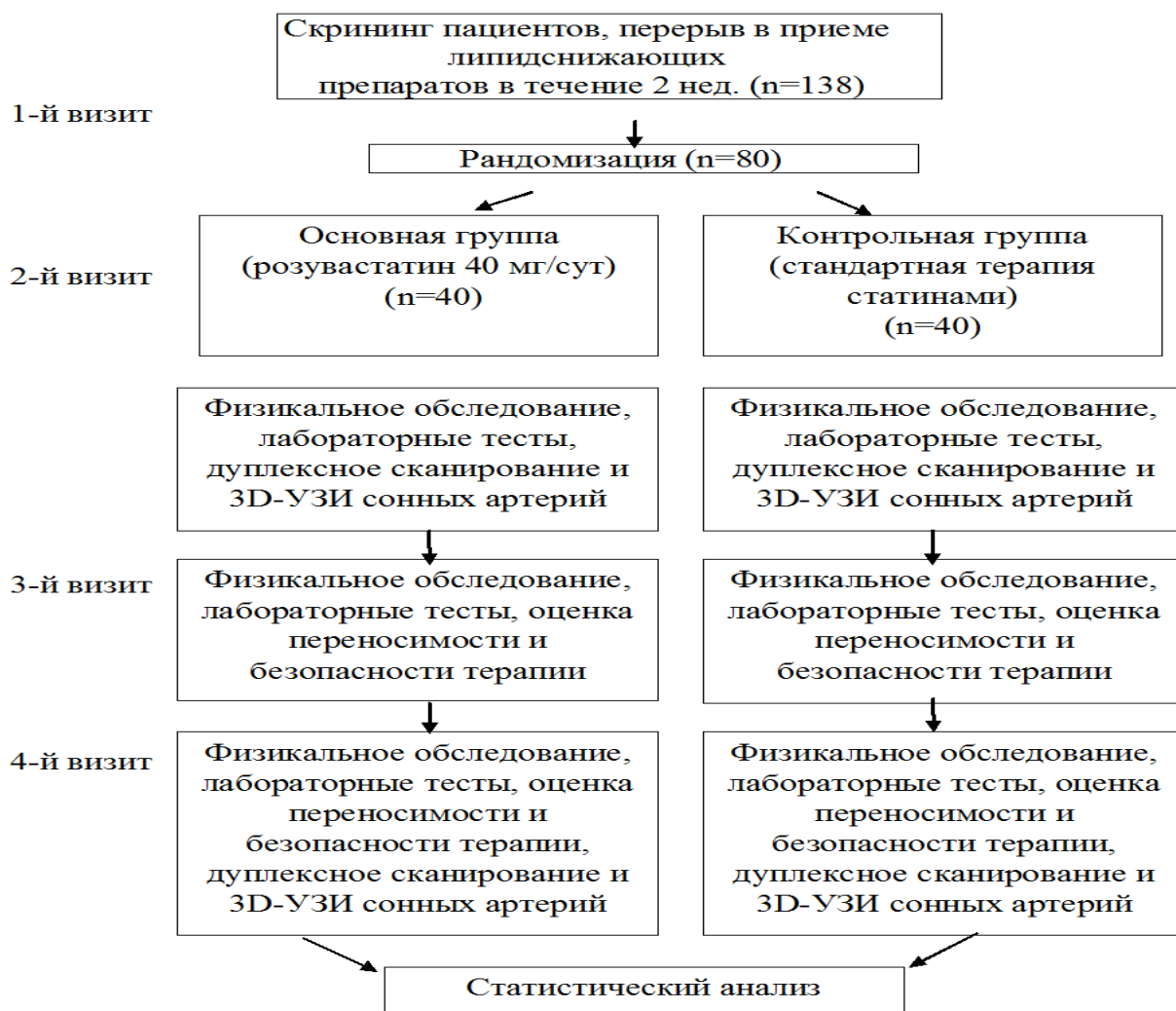


Рис.1 Дизайн исследования



**Характеристика материала.** В основную группу было включено 40 больных (7 женщин и 33 мужчины), средний возраст составил  $61,5 \pm 3,5$  года. В контрольную группу включено 40 пациентов (13 женщин и 27 мужчин), средний возраст составил  $63,5 \pm 4,5$  года. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела и другим исходным параметрам (таблица 2). Число больных с постинфарктным кардиосклерозом, с перенесенным ишемическим инсультом, транзиторной ишемической атакой и реваскуляризацией миокарда достоверно не различалось между группами (таблица 2).

Таблица 2

Исходная клиническая характеристика пациентов, вошедших в основную фазу исследования

<i>Характеристика</i>	<i>Основная группа (n=40)</i>	<i>Контрольная группа (n=40)</i>	<i>p</i>
Мужской пол	33 (82,5%)	27 (67,5%)	н/д
Женский пол	7 (17,5%)	13 (32,5%)	н/д
Возраст (годы), Me [25%; 75%]	61,5 [57;64,5]	63,5 [59;67]	н/д
Индекс массы тела ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), Me [25%; 75%]	28,1 [26,1;30,5]	28,2 [25,2;30,3]	н/д
Инфаркт миокарда в анамнезе	30 (75%)	30 (75%)	н/д
Ишемический инсульт в анамнезе	3 (7,5%)	1 (2,5%)	н/д
Операция реваскуляризации миокарда в анамнезе (АКШ, ТБКА, стентирование и др.)	35 (87,5%)	38 (95%)	н/д
Транзиторная ишемическая атака	2 (5%)	0 (0%)	н/д
Артериальная гипертония	31 (77,5%)	32 (80%)	н/д
Сахарный диабет	6 (15%)	3 (7,5%)	н/д

### **Основные методы**

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводилось в лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики на аппарате Philips iU22 (Нидерланды), оснащенный линейными датчиками L9-3 и модулем количественной оценки 2D изображений QLab. 3D-УЗИ сонных артерий проводилось в лаборатории ультразвуковых

методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики на ультразвуковой системе Philips iU 22 (Нидерланды) с помощью линейного объемного датчика (VL13-5) со скоростью реконструкции в трехмерном режиме до 64 мегавоксел/с.

Определение уровней ОХС и ТГ выполняли в лаборатории клинической биохимии ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов реактивов фирмы «BioSystems» (Испания) на биохимическом автоматическом анализаторе ExpressPlus («ChironDiagnostics», Великобритания).

Определение уровня ХС-ЛВП в супернатанте проводили прямым методом после преципитации других классов липопротеинов смесью фосфовольфрамовой кислоты и хлористого магния на биохимическом автоматическом анализаторе ExpressPlus с использованием набора реактивов фирмы «HospitexDiagnostics».

Активность АсАТ, АлАТ, КК, уровни общего билирубина и креатинина определяли на автоматическом анализаторе «ExpressPlus» с использованием наборов реактивов и контрольных сывороток фирмы «BioSystems» (Испания).

Содержание глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом с использованием набора GlucoseGOD-PAР фирмы «BioSystems» (Испания) на биохимическом автоанализаторе ExpressPlus.

Количественное определение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови проводили хемилюминесцентным иммунологическим методом на автоматическом анализаторе IMMULITE 1000 с использованием набора реактивов и контрольных сывороток фирмы «Roche» (Швейцария).

Количественное определение концентрации вч-СРБ в сыворотке крови проводили иммунонефелометрическим методом с латексным усилением с помощью автоматического анализатора Dabe-Behring модели BN ProSces (Германия) с использованием реагентов стандартных и контрольных сывороток фирмы «CardioPhase hsCRP» (США).

### **Статистический анализ**

Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel и пакетов статистических программ Statistica for Windows 7,0 («StatSoft Inc», США).

При несоответствии выборок из переменных нормальному закону распределения для выявления статистических различий в группах применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента. Количественные параметры, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде  $M \pm STD$ . Количественные параметры, не подчиняющиеся нормальному распределению,

представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (интерквартильный размах). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). При сравнении данных двух визитов (2-го и 4-го) использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического критерия Спирмена. Различия считались статистически значимыми при значениях ошибки  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Сравнительная гиполипидемическая эффективность терапии статинами в основной и контрольной группах

#### Оценка динамики липидных показателей

Несмотря на текущую терапию статинами, средние уровни ХС-ЛНП значительно превышали рекомендуемый целевой уровень ХС-ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л) (таблица 3).

Таблица 3

#### Исходные биохимические показатели основной и контрольной групп

<i>Параметр</i>	<i>Основная группа (n = 40)</i>	<i>Контрольная группа (n = 40)</i>	<i>p</i>
ОХС, ммоль/л	5,79 [5,28; 6,66]	5,67 [4,67; 6,16]	н/д
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,98 [3,46; 4,55]	3,69 [2,96; 4,26]	н/д
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,08 [0,98; 1,28]	1,12 [0,98; 1,26]	н/д
ТГ, ммоль/л	1,61 [1,18; 2,06]	1,46 [1,06; 2,08]	н/д
ХС-нелВП, ммоль/л	4,77 [4,21; 5,53]	2,50 [2,26; 3,09]	н/д
ЛП (а), мг/дл	11,5 [5,75; 59,2]	10,15 [4,1; 48,3]	н/д
Апо А1, мг/дл	138,0 [125,5; 154,5]	138,5 [128,0; 162,0]	н/д
Апо В, мг/дл	103,5 [89,5; 118,5]	99,5 [88,0; 117,5]	н/д
АлАТ, Ед/л	25,0 [20,0; 30,0]	25,5 [20,0; 39,0]	н/д
АсАТ, Ед/л	23,0 [18,0; 26,5]	22,0 [18,0; 26,0]	н/д
КК, Ед/л	103,5 [90,0; 174,5]	103,0 [70,5; 137,5]	н/д
Глюкоза, ммоль/л	5,86 [5,45; 6,32]	5,89 [5,29; 6,44]	н/д
Креатинин, Ед/л	74,6 [70,4; 81,9]	76,7 [69,9; 83,2]	н/д
вч-СРБ, мг/л	2,34 [0,82; 3,66]	1,72 [0,52; 3,63]	н/д

В таблице 4 представлен средний уровень липидов через 12 нед лечения в основной и контрольной группах. Через 12 нед терапии статинами средний уровень ОХС, ХС-ЛНП, ТГ и ХС-неЛВП достоверно снизился в обеих группах (для всех  $p < 0,001$ ). Средний уровень ХС-ЛВП имел тенденцию к повышению в основной и контрольной группах (таблица 4).

При этом степень изменения липидных параметров была выше в основной группе, по сравнению с контрольной.

Таблица 4

Оценка терапии статинами в основной и контрольной группах

Параметр	Основная группа		p	Контрольная группа		p
	исходно	через 12 нед		исходно	через 12 нед	
ОХС, ммоль/л	5,79 [5,29;6,66]	3,80 [3,31;4,36]	$p < 0,001$	5,67 [4,67; 6,16]	4,08 [3,6; 4,57]	$p < 0,001$
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,98 [3,47;4,56]	2,03 [1,73;2,49]	$p < 0,001$	3,69 [2,97;4,26]	2,30 [1,87;2,7]	$p < 0,001$
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,08 [0,99;1,29]	1,17 [0,93;1,35]	н/д	1,12 [0,98;1,27]	1,15 [1,01;1,29]	н/д
ТГ, ммоль/л	1,62 [1,18;2,07]	1,17 [0,88;1,58]	$p < 0,001$	1,47 [1,06;2,09]	1,41 [0,86;1,63]	$p < 0,001$
ХС-неЛВП, ммоль/л	4,77 [4,21;5,53]	2,5 [2,26;3,09]	$p < 0,001$	4,46 [3,63;5,05]	3,01 [2,51;3,22]	$p < 0,001$

Через 12 нед терапии статинами в основной группе пациентов отмечалось достоверное снижение уровня ОХС и ХС-ЛНП, на 35,5% [-46,0;-26,5], ( $p < 0,001$ ), и 47,9% [-57,2;-35,2], ( $p < 0,001$ ), соответственно. Уровень ТГ в этой группе достоверно снизился на 21,1% [-41,7;-12,7], ( $p < 0,002$ ), уровень ХС-неЛВП достоверно снизился на 44,9% [-54,6;-34,3]. В контрольной группе пациентов снижение уровней ОХС и ХС-ЛНП также было достоверным – 26,0% [-35,6;-18,2], ( $p < 0,001$ ) и 36,3% [-46,0;-21,9], ( $p < 0,001$ ), соответственно, уровень ТГ снизился на 8,2% [-28,2;-0,2], ( $p < 0,003$ ). Достоверного изменения уровня ХС-ЛВП в обеих группах за 12 нед терапии статинами выявлено не было.

В основной группе пациентов удалось достичь большей степени снижения ОХС ( $p < 0,02$ ), ХС-ЛНП ( $p < 0,007$ ), ТГ ( $p < 0,003$ ) и ХС-нелВП ( $p < 0,002$ ) по сравнению с контрольной группой (рисунок 2, таблица 4). Результаты представленной работы по изучению гиполипидемической эффективности розувастатина 40 мг/сут сопоставимы с результатами отечественных и зарубежных исследований.

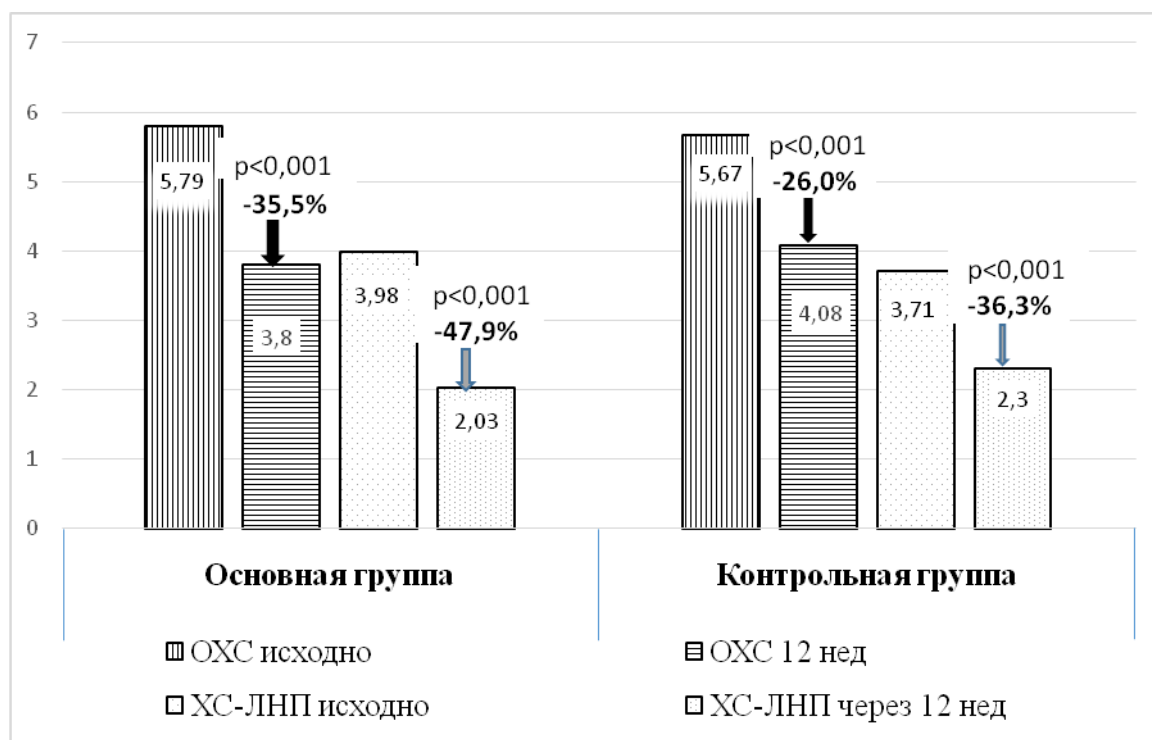


Рис. 2 Динамика уровней ОХС и ХС-ЛНП в основной и контрольной группах

### Динамика уровней Апо А1 и Апо В

При оценке влияния терапии на уровень апобелков было установлено, что в основной группе средний уровень Апо А1 достоверно повысился на  $8,0 \pm 12,2\%$  от исходного уровня ( $p < 0,001$ ), уровень Апо В достоверно снизился на  $39,8 \pm 19,5\%$  от исходного уровня ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе средний уровень Апо А1 достоверно повысился на  $7,8 \pm 20,3\%$  ( $p < 0,001$ ), средний уровень Апо В снизился на  $36,4 \pm 24,3\%$  ( $p < 0,001$ ). Достоверных различий между группами по динамике уровня Апо А1 и уровня Апо В не выявлено (таблица 5). Результаты настоящего исследования согласуются с результатами зарубежных и отечественных авторов.

Таблица 5

Влияние краткосрочной терапии статинами в основной и контрольной группах на уровень Апо А1 и Апо В

Параметр	Основная группа (n=40)		p	Контрольная группа (n=40)		p
	исходно	через 12 нед		исходно	через 12 нед	
Апо А1, мг/дл	138,0 [125,5;154,5]	146,0 [132,0;166,0]	p<0,001	138,5 [128,0;162,0]	145,0 [131,5;170,0]	p<0,001
Апо В, мг/дл	103,5 [89,5;118,5]	60,5 [53,0;73,0]	p<0,001	99,5 [88,0;117,5]	65,0 [53,0;77,0]	p<0,001

В ходе исследования также была оценена эффективность гиполипидемической терапии по достижению рекомендуемого уровня ХС-ЛНП для лиц ОВССР (< 1, 8 ммоль/л или снижение на 50% ХС-ЛНП от исходного уровня) за 12 нед терапии.

В основной группе больных целевых значений ХС-ЛНП достигли 26 (65%) пациентов, в группе контроля - всего 14 (35%) (p < 0,007). Доля пациентов, достигших рекомендованного целевого уровня ХС-ЛНП, была значительно выше по сравнению с результатами российской части исследования DYSIS-II (Dyslipidemia International Study II).

#### **Динамика маркеров воспаления вч-СРБ и ИЛ-6 в основной и контрольной группах**

В соответствии с Рекомендациями НОА/РКО/РосОКР и EAS по диагностике и лечению дислипидемий, высокий уровень вч-СРБ связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. В основной группе уровень вч-СРБ достоверно снизился на 36,4% от 2,34 [0,82; 3,66] мг/л до 0,96 [0,47; 1,59] мг/л (p < 0,001), в контрольной группе – на 17,1% от 1,72 [0,52; 3,63] мг/л до 0,97 [0,58; 2,25] мг/л (p = 0,026). Результаты, полученные в настоящем исследовании у пациентов из основной группы, сопоставимы с результатами исследования METEOR (Measuring Effects on Intima-Media thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) с большим количеством наблюдений. Стоит отметить, что в исследовании METEOR на фоне терапии розувастатином 40 мг/сут отмечалось более значимое снижение уровня вч-СРБ, что можно объяснить различием в дизайне исследования и количеством пациентов.

В обеих группах достоверной динамики уровня ИЛ-6 выявлено не было.

Наряду с липидснижающим эффектом статинов в настоящей работе было показано снижение уровня вч-СРБ, что согласуется с исследованиями, входящими в международный проект GALAXY.

### **Эффективность терапии статинами в основной и контрольной группах по данным инструментальных методов исследования сонных артерий**

Основной целью нашего исследования была оценка влияния краткосрочной интенсивной липидснижающей терапии на каротидный атеросклероз у пациентов ОВССР по данным 3D-УЗИ.

В динамике показателя средней ТИМ сонных артерий в основной группе пациентов и группе контроля, статистически значимых изменений показателя средней ТИМ сонных артерий выявлено не было (таблица 6). Как и в аналогичных зарубежных исследованиях, короткий 12-недельный период терапии к достоверной динамике этого показателя не приводил. В многоцентровых зарубежных исследованиях, где ТИМ использовалась в качестве первичной конечной точки – METEOR, ENHANCE (The Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) и др., минимальный период терапии статинами необходимый для уменьшения ТИМ составлял не менее 24 мес.

Таблица 6

Показатели ТИМ, объема, длины, высоты и площади АСБ в основной и контрольной группах в динамике

Параметр	Основная группа (n = 40)		p	Контрольная группа (n = 40)		p
	исходно	через 12 нед		исходно	через 12 нед	
ТИМ, мм	0,63 [0,59; 0,74]	0,60 [0,58; 0,72]	н/д	0,76 [0,67; 0,86]	0,73 [0,65; 0,84]	н/д
Длина АСБ, мм	15,4 [10,9; 27,7]	16,1 [10,8; 12,2]	н/д	10,9 [6,1; 19,1]	12,5 [6,6; 19,2]	0,009
Высота АСБ, мм	4,1 [3,1; 5,7]	3,9 [2,9; 6,1]	н/д	2,6 [2,0; 4,2]	2,4 [2,0; 3,8]	н/д
Площадь АСБ, мм <sup>2</sup>	21,75 [14,25; 38,95]	22,3 [14,85; 35,10]	н/д	16,0 [8,7; 24,6]	13,45 [8,8; 21,95]	н/д
Объем АСБ, мм <sup>3</sup>	85,0 [54,5; 196,0]	83,5 [56,0; 192,0]	0,045	51,0 [22,0; 133,5]	50 [21,5; 132,0]	p < 0,001

### **Динамика объема АСБ сонных артерий по данным 3D-УЗИ**

Наличие АСБ в сонных артериях отягощает сердечно-сосудистый риск и определение этого показателя имеет большое клиническое значение (EAS, 2016). В настоящем исследовании применялся современный верифицированный метод оценки объема АСБ. Измерение объема атером с помощью полуавтоматического количественного анализа объемных изображений производилось в обеих группах исходно и через 12 нед терапии статинами. С помощью 3D-УЗИ оценивали объем локальных АСБ, визуализируемых в одном сегменте сонных артерий, и объем пролонгированных атером, которые распространялись на несколько сегментов. При наличии у пациента нескольких АСБ вычислялся суммарный объем атеромы. По данным представленного исследования, объем АСБ варьировал от 5,0 до 1024,0 мм<sup>3</sup>, медиана составила 61,0 мм<sup>3</sup>; суммарный объем всех АСБ варьировал от 5,0 до 1720,0 мм<sup>3</sup>, медиана – 85,0 мм<sup>3</sup>. Объемные параметры АСБ, полученные в данном исследовании, согласуются с результатами, полученными другими зарубежными научными группами. При обследовании у 40 пациентов основной группы обнаружена 71 АСБ, в контрольной группе – 51 АСБ. В основной группе исходный объем АСБ был достоверно больше, чем в контрольной группе ( $p = 0,027$ ). К концу исследования в обеих группах отмечалось небольшое, но достоверное уменьшение объема АСБ в сонных артериях (таблица 6). Результаты, полученные в настоящей работе, являются принципиально новыми и значимыми для клинической практики и согласуются с результатами зарубежных исследователей.

### **Внутриоператорская воспроизводимость результатов 3D-УЗИ**

Для расчета внутриоператорской воспроизводимости метода полуавтоматического измерения объема АСБ было исследовано 35 АСБ одним оператором с временным промежутком между расчетами 5 сут. Результаты первого измерения объемов АСБ превышали результаты второго измерения на  $0,94 \pm 0,52$  мм<sup>3</sup> ( $p = 0,08$ ), что составило 0,91% от среднего значения объема АСБ. STD различия результатов составили 3,0% от среднего значения объема. Коэффициент вариации составил 3,1%, коэффициент корреляции Спирмена 0,99 ( $p = 0,000$ ). Полученные данные свидетельствуют о высокой внутриоператорской воспроизводимости результатов полуавтоматического метода оценки объема АСБ с помощью модуля количественного анализа АСБ, что согласуется с данными литературы.

### **Динамика объема АСБ в зависимости от структуры**

В основной группе пациентов выявлено обратное развитие 38 АСБ по объемному показателю на фоне терапии статинами. Из этих 38 атером 31 имела



гетерогенную структуру АСБ и 7 - гомогенную. В контрольной группе обратное развитие атером отмечено у 28 АСБ (23 гетерогенные, 5 гомогенные). Вместе с тем достоверных различий по структурным характеристикам атером отмечено не было (для гетерогенных АСБ  $p = 0,566$ , для гомогенных  $p = 0,609$ ). Динамика объема АСБ при приеме статинов не зависела от структуры атеромы.

### **Оценка динамики длины, высоты и площади АСБ сонных артерий**

С помощью метода 3D-УЗИ в обеих группах была измерена длина, высота и площадь атером исходно и через 12 нед терапии статинами. В контрольной группе отмечалось достоверное увеличение показателя длины ( $p=0,009$ ), что указывает на прогрессирование атеросклеротического процесса, в основной группе достоверных изменений выявлено не было (таблица 6).

Показатель высоты АСБ имел тенденцию к уменьшению в основной и контрольной группах, но изменения не достигали уровня достоверности. Эти данные были получены впервые в нашем исследовании и при подтверждении таких результатов в работах с большим числом пациентов могут служить важным инструментальным критерием эффективности терапии.

В обеих группах достоверного изменения площади атером за 12 нед терапии статинами выявлено не было.

### **Взаимосвязь лабораторных и инструментальных показателей**

По результатам исследования был осуществлен анализ наличия корреляций между лабораторными и инструментальными показателями в основной группе (метод Спирмена). По данным этого анализа, у пациентов основной группы была выявлена слабая, но достоверная корреляция между  $\Delta$  ХС-ЛНП и динамикой объема АСБ ( $r = 0,329$ ,  $p = 0,038$ ), также между  $\Delta$  Апо В и динамикой объема АСБ ( $r = 0,333$ ,  $p = 0,036$ ), что указывает на зависимость обратного развития атеромы от степени интенсивности терапии статинами.

### **Безопасность гиполипидемической терапии в основной и контрольной группах**

В соответствии с правилами GCP осуществлялся мониторинг основных клинических и лабораторных показателей для оценки безопасности приема статинов. Не было зарегистрировано ни одного случая превышения АсАт или АлАТ  $> 3$  ВПН и КК  $> 5$  ВПН. Достоверных изменений биохимических параметров, отражающих безопасность терапии, выявлено не было. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о безопасности терапии статинами в обеих группах.

Клинически выраженных серьезных побочных явлений и неблагоприятных исходов заболевания в ходе исследования не обнаружено. Не было зарегистрировано ни одного случая вновь выявленного сердечно-сосудистого осложнения.

## ВЫВОДЫ

1. У 80 пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска были выявлены одна и более атеросклеротическая бляшка, средний объем атеромы составил  $61,0 \text{ мм}^3$ , средний суммарный объем атеромы –  $74,0 \text{ мм}^3$  по данным трехмерного ультразвукового исследования.
2. В обеих исследуемых группах на фоне терапии статинами в течение 12 недель выявлено достоверное снижение суммарного объема атеромы в основной группе с  $85,0 [54,5; 196,0] \text{ мм}^3$  до  $83,5 [56; 192] \text{ мм}^3$ ,  $p < 0,045$ , и в контрольной группе с  $51,0 [22,0; 133,5] \text{ мм}^3$  до  $50,0 [21,5; 132,0] \text{ мм}^3$ ,  $p < 0,001$ .
3. Краткосрочная интенсивная терапия розувастатином 40 мг/сут у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска по сравнению со стандартной терапией статинами приводит к достоверно большему снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (-47,9 и -36,3%, соответственно), уровня общего холестерина (-35,5 и -26,0%, соответственно), уровня триглицеридов (-21,1 и -8,2%, соответственно), к повышению уровня апобелка А1 (39,8 и 36,4%, соответственно); и снижению уровня апобелка В (-8,0 и -7,8%, соответственно) (для всех  $p < 0,001$ ).
4. Краткосрочная интенсивная терапия приводит к более выраженному снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка, чем в группе стандартной терапии (с  $2,34 [0,82; 3,66] \text{ мг/л}$  до  $0,96 [0,47; 1,59] \text{ мг/л}$ ,  $p < 0,001$ , с  $1,72 [0,52; 3,63] \text{ мг/л}$  до  $0,97 [0,58; 2,25] \text{ мг/л}$ ,  $p < 0,026$ , соответственно); достоверных изменений уровня интерлейкина 6 в исследуемых группах выявлено не было.
5. В группе пациентов, принимающих розувастатин 40 мг/сут, выявлена положительная корреляция между уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и динамикой объема атеросклеротической бляшки ( $r = 0,329$ ;  $p = 0,038$ ), а также между уровнем апобелка В и динамикой объема атеромы ( $r = 0,333$ ;  $p = 0,036$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска рекомендуется оценить эффективность терапии статинами через 12 недель с помощью трехмерного ультразвукового исследования сонных артерий.
2. Рекомендуется учитывать, что пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска на фоне терапии розувастатином 40 мг в сутки достигают целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности чаще, чем при стандартной терапии статинами.

## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи:

1. **Лугинова З.Г.**, Кошурникова М.В., Соловьева Е.Ю., Балахонова Т.В., Сусеков А.В. Возможность стабилизации атеросклероза в сонных артериях при терапии статинами // CardioСоматика. 2015, №1. С. 36–45.
2. Сусеков А.В., **Лугинова З.Г.** Американские рекомендации АСС/АНА 2013 по контролю дислипидемии: что нового и полезного они содержат для практического врача? // Атеротромбоз. 2014, №2. С. 86–93.
3. **Лугинова З.Г.**, Блохин А.Б., Соловьева Е.Ю., Сусеков А.В. Опыт 13-летней комбинированной гиполипидемической терапии статинами с фенофибратом у пациента пожилого возраста очень высокого сердечно-сосудистого риска // Атеротромбоз. 2013, №2. С. 72–80.
4. **Лугинова З.Г.**, Погорелова О.А., Трипотень М.И., Кошурникова М.В., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Матчин Ю.Г., Балахонова Т.В., Сусеков А.В. Основные результаты рандомизированного исследования «ФРЕГАТ»: влияние краткосрочной интенсивной терапии розувастатином на атеросклероз сонных артерий у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска // Фарматека. 2016, №18. С. 30–39.
5. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Кошурникова М.В., **Лугинова З.Г.**, Сусеков А.В., Рогоза А.Н. Современные методы определения объема атеросклеротической бляшки сонной артерии с помощью трехмерного ультразвукового исследования: возможности применения модуля полуавтоматического количественного анализа 3D-изображений атеросклеротических бляшек // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015, №5. С. 32–43.

6. Сусеков А.В., **Лугинова З.Г.** Актуальные вопросы и ответы по клинической липидологии для практикующих врачей // Кардиология: от науки к практике. 2014, Т.12, №5. С. 86–98.

**Тезисы конференций, конгрессов, форумов:**

7. **Лугинова З.Г.**, Кошурникова М.В., Балахонова Т.В., Сусеков А.В. Оценка объема атеросклеротической бляшки в каротидных артериях по данным трехмерного ультразвукового исследования и данных липидных параметров у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска // Тезисы VIII Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2015». Москва, Россия. 25-27 ноября, 2015:24 – 25.
8. Tripoten M., Pogorelova O., Koshurnikova M., **Luginova Z.**, Susekov A., Rogoza A., Balakhonova T. Assessment of dynamics of carotid atherosclerosis on short-term intensive statins therapy: the plaques volume versus the intima-media thickness // Тезисы «Дни Аничкова. Международный конгресс по атеросклерозу, посвященный памяти Аничкова Н.Н.» Санкт-Петербург, Россия. 2-4 мая 2016;270.
9. **Luginova Z.G.**, Koshurnikova M.V., Balakhonova T.V., Susekov A.V. Effect of short-term intensive rosuvastatin therapy on carotid atherosclerotic plaque volume in very high cardiovascular risk patients using the three-dimensional ultrasound // Abstract Supplement. 84th EAS Congress, 29 may – 1 june, 2016, Innsbruck, Austria. Atherosclerosis, Vol. 252; e187.
10. Scherbakova M., Konovalov G., **Luginova Z.**, Postnov A., Khasanova Z., Susekov A. Diagnosis and treatment of rare monogenic dyslipidaemias in children: case studies // Abstract Supplement. 7th ISA Translating Atherosclerosis research into Novel Therapies for Humans, 23-26 may, 2015. Amsterdam, Netherlands: p. 291 – 292.
11. Susekov A., **Luginova Z.**, Meshkov A., Konstantinov V., Korneva V., Rozhkova T., Ershova A., Shcherbakova N., Serebrenitskaya M., Kuznetsova T., Mandelshtam M. Clinical characteristics, lipid-lowering treatment and LDL-C achievement rates in 506 FH patients: pooled results from 4 lipid clinics // Abstract Supplement. 7th ISA Translating Atherosclerosis research into Novel Therapies for Humans, 23-26 may, 2015. Amsterdam, Netherlands: p. 181.