

## Остаточный риск у пациентов с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями

Хазова Е. В., Булашова О. В.

ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России. Казань, Россия

Остаточный риск у пациентов с атеросклерозом, несмотря на спорные моменты его понимания, остается актуальной проблемой современной кардиологии. В статье представлен обзор публикаций по распространенности и значению для определения прогноза остаточного риска, который в настоящее время трактуется как риск макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), принимающих стандартную терапию, с достижением оптимальных уровней холестерина липопротеинов низкой плотности, артериального давления и глюкозы крови. Сделана попытка обоснования значения определения остаточного риска в стратегии вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в эпоху лечения пациентов с атеросклерозом статинами. Освещены современные взгляды на факторы, ассоциированные с возникновением остаточного воспалительного и липидного рисков у пациентов с АССЗ, в т.ч. при сочетании с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом, прогностическую значимость остаточного риска у таких больных.

**Ключевые слова:** атеросклероз, резидуальный сердечно-сосудистый риск, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 09/08-2022

**Рецензия получена** 01/09-2022

**Принята к публикации** 07/11-2022



**Для цитирования:** Хазова Е. В., Булашова О. В. Остаточный риск у пациентов с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(1):3382. doi:10.15829/1728-8800-2023-3382. EDN CERZKU

### Residual risk in patients with atherosclerotic cardiovascular disease

Khazova E. V., Bulashova O. V.

Kazan State Medical University. Kazan, Russia

The residual risk in patients with atherosclerosis, despite the its controversial aspects, remains an urgent problem of modern cardiology. The article presents a review of publications on the prevalence and significance for determining the prognosis of residual risk, which is currently interpreted as the risk of macro- and microvascular complications in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD) taking standard therapy, with the achievement of optimal levels of low-density lipoprotein cholesterol, blood pressure and glucose. Based on available publications, we highlighted current views on the factors associated with residual inflammatory and lipid risks in ACVD patients, including those associated with heart failure and diabetes, and the prognostic significance of residual risk in such patients. An attempt was made to rationale the significance of determining the residual risk for secondary prevention of cardiovascular events.

**Keywords:** atherosclerosis, residual cardiovascular risk, coronary artery disease, heart failure.

**Relationships and Activities:** none.

Khazova E. V.\* ORCID: 0000-0001-8050-2892, Bulashova O. V. ORCID: 0000-0002-7228-5848.

\*Corresponding author:

hazova\_elena@mail.ru

**Received:** 09/08-2022

**Revision Received:** 01/09-2022

**Accepted:** 07/11-2022

**For citation:** Khazova E. V., Bulashova O. V. Residual risk in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3382. doi:10.15829/1728-8800-2023-3382. EDN CERZKU

АД — артериальное давление, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, вЧРБ — С-реактивный белок, измеренный высокочувствительным методом, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ХС неЛВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ОР — отношение рисков, МАСЕ — Major Adverse Cardiovascular Events (большие неблагоприятные кардиоваскулярные события), PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9, RR — относительный риск, RRR — standardized relative risk ratio (коэффициент относительного риска), R3i — Residual Risk Reduction Initiative.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: hazova\_elena@mail.ru

[Хазова Е. В.\* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого, ORCID: 0000-0001-8050-2892, Булашова О. В. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-7228-5848].

**Ключевые моменты****Что известно о предмете исследования?**

- Доказано наличие остаточного риска у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) даже на фоне оптимальной медикаментозной терапии.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Представлены современные взгляды на распространенность остаточного риска у пациентов с АССЗ, аргументируется целесообразность его изучения. Обсуждается прогностическая значимость липидного и воспалительного компонентов остаточного риска у пациентов с АССЗ, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом.

**Key messages****What is already known about the subject?**

- There is a proven residual risk in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD) even with optimal therapy.

**What might this study add?**

- Modern views on the prevalence of residual risk in patients with ACVD, as well as the significance of its study are described. The prognostic significance of the lipid and inflammatory components of residual risk in patients with ACVD, heart failure, and diabetes is discussed.

**Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему занимают ведущее место в структуре смертности и инвалидизации населения в большинстве экономически развитых стран мира. В лечении пациентов с атеросклеротическими ССЗ (АССЗ) достигнут значительный прогресс, однако, несмотря на следование стратегии, основанной на принципах доказательной медицины, направленной на достижение целевых уровней параметров липидного спектра крови при использовании липид-снижающей терапии, артериального давления (АД) и гликемии, у ряда пациентов сохраняется остаточный (резидуальный) риск сердечно-сосудистых событий (ССС) [1, 2]. При этом остаточный риск трактуется на основании параметров неспецифического воспаления и уровня липидов, определяемых в крови.

Основу понимания остаточного воспалительного риска составляют исследования, сформировавшие концепцию иммунновоспалительного процесса при атеросклерозе, согласно которой прогрессирование изменений, связанных с отложением липидов в эндотелии артерий, и последующий тромбоз ассоциированы с иммунновоспалительными изменениями, протекающими в атеросклеротической бляшке и окружающих ее тканях. Доказано, что на фоне хронического воспаления гиперпродукция провоспалительных цитокинов усугубляет дисфункцию эндотелия и окислительный стресс, что приводит к прогрессированию атеросклероза [3]. Снижение остаточного риска было основной целью международного проекта R3i (Residual Risk Reduction Initiative), инициированного в 2008г, в ходе которого было показано, что у ряда пациентов, независимо от достижения целевых уровней холестерина (ХС) липопротеинов низкой

плотности (ЛНП) крови на фоне липидоснижающей терапии, сохраняется высокий риск ССС [4].

В патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета (СД), нередко сопровождающих АССЗ, также присутствует воспалительный компонент, поэтому не исключено, что остаточный риск у таких пациентов может сохраняться за счет наличия этих патологий той или иной выраженности. В патогенезе ХСН, сопровождающей, как правило, ишемическую болезнь сердца (ИБС), также присутствует воспалительный компонент, что объединяет патогенез АССЗ и ХСН. Greene SJ, et al., утверждают, что при выраженной ХСН, даже при стабильном ее течении и отсутствии признаков прогрессирования в структуре и функции миокарда, несмотря на оптимальную терапию, может сохраняться остаточный риск неблагоприятных ССС, включая внезапную сердечную смерть [5].

Цель обзора — проанализировать целесообразность определения остаточного риска у пациентов с АССЗ на основе публикаций. Обзор адресован кардиологам и терапевтам для повышения знаний и привлечения внимания к проблеме остаточного риска, его распространенности, целесообразности определения для выявления групп высокого риска и последующей коррекции терапии.

**Методологические подходы.** Проведен поиск и анализ источников в базах данных Pubmed и e-library по ключевым словам: "cardiovascular residual risk", "воспалительный риск", "остаточный риск", "холестероловый риск". Годы поиска — 2011–2022. Публикации, содержащие только резюме, тезисы, а также дублирующие информацию были исключены из анализа. Таким образом, в настоящий описательный обзор вошли обобщенные и систематизированные данные 38 источников: актуаль-

ных клинических исследований, отчетов и систематических обзоров (таблица 1) [6-24].

## Результаты

### Липидснижающая терапия и достижение целевых показателей липидного спектра у пациентов с АССЗ

Общепризнанным медиатором атеросклероза и ключевой мишенью для вмешательства при первичной и вторичной профилактике у пациентов с АССЗ является ХС ЛНП. Анализ данных большинства исследований по учету сердечно-со-

судистых исходов, показывает доказанную эффективность лечения АССЗ статинами, в т.ч. снижение больших кардиоваскулярных событий (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) в среднем на 25%. Доказано также наличие особой группы пациентов, у которых, несмотря на липид-снижающую терапию и достижение целевого уровня ХС ЛНП, сохраняется значительный остаточный риск [25].

В метаанализе Boekholdt SM, et al. (2014) на основании данных 8 исследований (n=38153) по оценке уровней ХС ЛНП, аполипопротеина (апо)В, ХС

Таблица 1

### Обобщенные данные основных исследований

Исследование	Дизайн, популяция	Основные результаты
Метаанализ 8 исследований (4S, AFCAPS-TexCAPS, LIPID, CARDS, TNT, IDEAL, SPARCL, JUPITER) [6]	Метаанализ взаимосвязи очень низкого уровня атерогенных липопротеинов и риска ССС (n=38153).	У пациентов с уровнем ХС ЛНП 1,29-1,94 ммоль/л скорректированное ОР составило 0,51; 95% ДИ: 0,42-0,62, с уровнем <1,29 ммоль/л ОР=0,44; 95% ДИ: 0,35-0,55.
Guedeny P, et al. [7]	Ретроспективное исследование пациенты после чрескожного коронарного вмешательства при стабильной ИБС (n=8618).	У пациентов с остаточным липидным риском в течение 1 года после второго измерения ХС ЛНП ОР смерти 2,78; 95% ДИ: 1,15-6,67 (p=0,024), ОР комбинированной конечной точки (смерть, ИМ или реваскуляризация) -1,28; 95% ДИ: 1,01-1,62 (p=0,039).
KP REACH [8]	Ретроспективное исследование пациентов >45 лет, получавших статинотерапию (n=97832).	У пациентов с уровнем ТГ ≥150 мг/дл ОР=0,95; 95% ДИ: 0,92-0,97, риск госпитализации по любой причине ОР=1,03; 95% ДИ: 1,01-1,05 и риск МАСЕ ОР=1,04; 95% ДИ: 1,05-1,24.
Метаанализ 12 независимых отчетов [9]	Исследования ХС ЛНП и аполипопротеина В как маркеров сердечно-сосудистого риска.	Определена прогностическая значимость в оценке сердечно-сосудистого риска у лиц с повышенным уровнем ТГ для ХС неЛВП (RRR=1,34) по сравнению с ХС ЛНП (RRR=1,25).
REDUCE-IT [10, 11]	Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование икозапентэтила, высокоочищенного этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты (n=8179), пациенты ≥45 лет с установленным ССЗ или в возрасте ≥50 лет с СД I и I дополнительным фактором риска.	Икозапентэтил значительно снижал частоту первичной конечной точки — ОР=0,70; 95% ДИ: 0,62-0,78 (p<0,0001) и ключевой вторичной конечной точки — ОР=0,72; 95% ДИ: 0,63-0,82 (p<0,0001).
Residual Risk Reduction Initiative (R3i) [12]	Обзор III исследований, посвященных изучению остаточного макрососудистого риска, стратегиям снижения риска, связанного с липидами.	Гипертриглицеридемия усиливает воспалительную реакцию и эндотелиальную дисфункцию, подавляет атеропротективный и противовоспалительный эффекты ХС ЛВП.
Miettinen TA, et al. (1998) [13]	Исследование пациентов с ИБС (n=868) из исследования 4S с целью оценки влияния исходной концентрации холестерина в сыворотке для прогнозирования снижения риска МАСЕ при применении симвастатина.	Пациенты с высокой абсорбцией (высоким базальным соотношением холестерин/ХС) и низким синтезом холестерина хуже отвечают на терапию симвастатином.
Ridker PM, 2017 [14]	Редакционная статья, освещающая проблему остаточного липидного и воспалительного рисков у пациентов с атеросклерозом.	Остаточный воспалительный риск (при уровне вчСРБ >2,0 мг/л) сохраняется у 40-60% пациентов с атеросклерозом, принимающих статины в интенсивном режиме дозирования. При терапии статинами в высоких дозах и достижении ХС ЛНП <70 мг/дл и вчСРБ <2 мг/л частота рецидивирующих сосудистых событий наименьшая.
FOURIER [15]	Международное многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое исследование в параллельных группах с целью изучить клиническую эффективность и безопасность эволокумаба при его добавлении к терапии статином у пациентов с клинически выраженным АССЗ (n=27564). Пациенты с ХС ЛНП ≥1,8 ммоль/л или ХС не-ЛВП ≥2,6 ммоль/л с оптимизированной гиполипидемической терапией.	В группе плацебо у пациентов с уровнем вчСРБ (<1, 1-3 и >3 мг/л) 3-летние показатели выживаемости кривой Каплана-Мейера составили 12,0, 13,7 и 18,1% для первичной конечной точки (p <sub>тренд</sub> <0,0001). Снижение риска при применении эволокумаба по сравнению с плацебо для первичной конечной точки (ОР=0,82; 95% ДИ: 0,70-0,95) для вчСРБ <1 мг/л, (ОР=0,93; 95% ДИ: 0,83-1,05) для вчСРБ 1-3 мг/л и (ОР=0,80; 95% ДИ: 0,71-0,90) для вчСРБ >3 мг/л.

Таблица 1. Продолжение

Исследование	Дизайн, популяция	Основные результаты
CANTOS [16, 17]	Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование ежеквартального введения канакиумаба для профилактики повторных ССС среди стабильных пациентов с ИМ в анамнезе и уровнем вЧСРБ $\geq 2$ мг/л (n=10061).	Пациенты с уровнем вЧСРБ $< 2$ мг/л после первой дозы канакиумаба долгосрочная частота основных ССС снижалась на 26%, сердечно-сосудистая и общая смертность на 31% (все $p < 0,001$ ). Риск MACE в группе ингибитора интерлейкина-1 $\beta$ канакиумаба по сравнению с плацебо составили для 50 мг ОР=0,80; 95% ДИ: 0,69-0,93, для 150 мг ОР=0,79; 95% ДИ: 0,68-0,92 и для 300 мг ОР=0,78; 95% ДИ: 0,67-0,91.
LoDoCo2 [18]	Многоцентровое двойное слепое контролируемое исследование (n=5522), пациенты с хронической ИБС, получавшие традиционную терапию и толерантные к колхицину.	Прием колхицина снижал риск первичной конечной точки (т.е. сочетание сердечно-сосудистой смерти, спонтанного ИМ, ишемического инсульта или коронарной реваскуляризации, вызванной ишемией) (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,57-0,83).
Генкель В. В. и др. (2019) [19]	Клиническое исследование при стабильном течении ИБС, поражении периферических артерий и хронической ишемии мозга атеросклеротического генеза (n=120).	Уровень вЧСРБ $\geq 2,0$ мг/л выявлен у 45,8% пациентов, липидный остаточный риск (ХС ЛНП $> 1,8$ ммоль/л) у 71,6% пациентов, их сочетание у 34,2% пациентов.
JUPITER [20]	Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование первичной профилактики (n=17802).	Розувастатин снижал риск сосудистых событий на 65% при уровне ХС ЛНП $< 70$ мг/дл и вЧСРБ $< 2$ мг/л (ОР=0,35; 95% ДИ: 0,23-0,54), на 36% при недостижении ни одной цели (ОР=0,64; 95% ДИ: 0,49-0,84; $p$ по группам лечения $< 0,0001$ ), на 79% при ХС ЛНП $< 70$ мг/дл и вЧСРБ $< 1$ мг/л (ОР=0,21; 95% ДИ: 0,09-0,51).
ACCORD-Lipid [21]	Многоцентровое двойное исследование 2 $\times$ 2, пациентов среднего и старшего возраста с СД-2 (n=10251), высокого сердечно-сосудистого риска.	Комбинация фенофибрат и симвастина не снижала частоту фатальных ССС, нефатального ИМ или нефатального инсульта по сравнению с монотерапией симвастином.
AIM-HIGH [22]	Многоцентровое исследование влияния ниацина, добавленного к симвастатину, на снижение риска ССС у пациентов с АССЗ и атерогенной дислипидемией (n=3271).	У пациентов с СД-2 в сравнении с пациентами без СД-2 риск составил ОР=1,21; 95% ДИ: 1,01-1,46 ( $p=0,038$ ) и ОР=1,23; 95% ДИ: 1,05-1,44 ( $p=0,012$ ) для первого и общего рецидива АССЗ.
Метаанализ 14 исследований [23]	Изучалось влияние снижения уровня ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л на клинические исходы пациентов с СД (n=18686) и без СД (n=71370).	На фоне терапии статинами у пациентов с СД смертность от всех причин в расчете на 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП снизилась на 9% — RR=0,91, 99% ДИ: 0,82-1,01 ( $p=0,02$ ), у лиц без СД в анамнезе на 13% — RR=0,87, 99% ДИ: 0,82-0,92 ( $p < 0,0001$ ).
Метаанализ 17 исследований [24]	Ассоциация использования статинов и клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью (n=88100).	Риск смерти от всех причин снижался на терапии статинами при ХСН с ФВ ЛЖ $< 40\%$ и с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ — ОР=0,77, 95% ДИ: 0,68-0,86 ( $p < 0,00001$ ) и ОР=0,75, 95% ДИ: 0,69-0,82 ( $p < 0,00001$ ).

Примечание: 4S — Scandinavian Simvastatin Survival Study, AFCAPS-TexCAPS — Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, LIPID — Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease, CARDS — Cardiac and Renal Disease Study, TNT — Treating to New Targets, IDEAL — Incremental Dectease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering, SPARCL — Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, JUPITER — Justification for the Use of Statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, KP REACH — Kaiser Permanente Residual Risk by Ethnicity, Gender, and Age in a Statin-Treated Cohort.

АД — артериальное давление, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, вЧСРБ — С-реактивный белок, измеренный высокочувствительным методом, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ХС неЛВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ОР — отношение рисков, MACE — Major Adverse Cardiovascular Events (большие неблагоприятные кардиоваскулярные события), RR — относительный риск, RRR — standardized relative risk ratio (коэффициент относительного риска), R3i — Residual Risk Reduction Initiative.

неЛВП (ХС, не входящего в состав ЛВП) при терапии статинами пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском была показана значительная доля лиц — 40%, не достигших целевого уровня ХС ЛНП  $< 70$  мг/дл [6]. Аналогичные данные были пред-

ставлены в исследовании КРИСТАЛЛ (Перспективное наблюдательное исследование по изучению резидуального (остаточного) риска у больных с очень высоким риском ССЗ и атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статина-

ми), в котором у пациентов с документированным атеросклерозом оценивалось достижение целевых значений параметров липидного спектра на статинотерапию симвастатином (43,8%) и аторвастатином (39,2%), а также в комбинации статина с фибратом — 8,3% или с эзетимибом у 3,2%. Уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л был достигнут у 8,5% пациентов, триглицеридов (ТГ) <1,7 ммоль/л — у 68%, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) >1 ммоль/л у мужчин и >1,2 ммоль/л у женщин в 66,8% случаев. Целевые показатели по уровню ХС ЛНП, ТГ, ХС неЛВП были достигнуты только у 7,5% [26]. В исследовании DYSIS (DYSlipidaemia International Study) в рамках первичной и специализированной медицинской помощи оценивались распространенность и типы сохраняющихся нарушений липидного спектра у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), принимавших статины, при различной степени сердечно-сосудистого риска. Продемонстрирована вариабельность достижения целевого уровня ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) в процессе липид-снижающей терапии статинами: в Азии — 32,6% пациентов, в Европе — 29,6% и на Ближнем Востоке — 28,2% [27]. В этом же проекте в российской когорте достижение целевого уровня ХС ЛНП в общей группе составило 53,5%, у пациентов высокого риска — 54,4%, очень высокого риска не превысило 12,2%. Содержание в крови ХС ЛНП у пациентов высокого риска сохранялось на высоком уровне в 24,2% случаев, в сочетании с повышением ТГ — в 12,5%, со снижением ХС ЛВП — в 5,7% случаев. Комбинированное нарушение трех показателей: ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ наблюдалось у 10,2% пациентов высокого риска [28]. В исследовании ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) авторы сообщают о часто наблюдавшейся неэффективности липид-снижающей терапии: целевой уровень ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) был достигнут только у 18% пациентов, медиана уровня ХС ЛНП составила 2,55 (2,04-0,08) ммоль/л при приеме статина высокой дозировки (33%). По истечении 6 мес. наблюдения доля лиц, принимавших статин высокой интенсивности, возросла до 63% ( $p<0,05$ ), целевого уровня ХС ЛНП достигли 28% пациентов [29].

#### **Остаточный липидный (холестериновый) риск**

Остаточный липидный риск изучен в работе Guedeney P, et al. (2019) у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства при стабильной ИБС ( $n=8618$ ). Авторами установлены факторы остаточного липидного риска при наблюдении в течение 12,2 (от 5,0 до 71,7) нед.: женский пол (отношение шансов (ОШ) 1,38; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,13-1,70), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) (ОШ 1,37; 95% ДИ: 1,12-1,64), курение (ОШ 1,30; 95% ДИ: 1,01-1,67), более высокий ис-

ходный уровень ХС ЛНП (ОШ 1,22; 95% ДИ: 1,18-1,25). У пациентов с остаточным липидным риском ( $n=1120$ ) по сравнению с лицами без остаточного риска ( $n=1533$ ) были выше скорректированный риск смерти в течение 1 года после второго измерения ХС ЛНП (скорректированное отношение рисков (ОР)=2,78; 95% ДИ: 1,15-6,67,  $p=0,024$ ), риск достижения комбинированной конечной точки (смерть, ИМ или реваскуляризация) (ОР=1,28; 95% ДИ: 1,01-1,62,  $p=0,039$ ) [7]. Метаанализ Boekholdt SM, et al. (2014) продемонстрировал сохраняющийся риск МАСЕ у пациентов с уровнем ХС ЛНП в диапазонах 1,29-1,94 ммоль/л и 1,94-2,58 ммоль/л (скорректированное ОР по полу, возрасту, статусу курения, наличию СД, уровню систолического АД и ХС ЛВП составило 0,51; 95% ДИ: 0,42-0,62 и 0,56; 95% ДИ: 0,46-0,67, соответственно). Дальнейшее снижение уровня ХС ЛНП <1,29 ммоль/л ассоциировалось с меньшим риском МАСЕ в сравнении пациентами с величиной ХС ЛНП >4,52 ммоль/л (ОР=0,44; 95% ДИ: 0,35-0,55). Скорректированный риск коронарных событий у пациентов с уровнем ХС ЛНП в диапазоне 1,29-1,94 ммоль/л и <1,29 ммоль/л составил соответственно: ОР=0,53; 95% ДИ: 0,43-0,65 и ОР=0,47; 95% ДИ: 0,36-0,61. Скорректированный риск цереброваскулярных событий у пациентов с уровнем ХС ЛНП 1,29-1,94 ммоль/л составил: ОР=0,46; 95% ДИ: 0,30-0,71 и с уровнем ХС ЛНП <1,29 ммоль/л — ОР=0,36; 95% ДИ: 0,22-0,59 в сопоставлении с пациентами с уровнем ХС ЛНП >4,52 ммоль/л [6].

#### **Липидные факторы, помимо ХС ЛНП, определяющие резидуальный риск**

По данным эпидемиологических исследований, одним из независимых сопутствующих факторов остаточного риска ССЗ на фоне терапии статинами является повышение ТГ [11, 25]. Fruchart J-C, et al. (2014) сообщают об усилении воспалительной реакции при повышении уровня ТГ, а также о подавлении атеропротективного и противовоспалительного эффектов ХС ЛВП [12]. В исследовании KP REACH (Kaiser Permanente Residual Risk by Ethnicity, Gender, and Age in a Statin-Treated Cohort) приняли участие лица >45 лет, получавшие статинотерапию, с уровнем ХС ЛНП 41-100 мг/дл и  $\geq 1$  фактором риска или установленным АССЗ. При уровне ТГ  $\geq 150$  мг/дл выявлен высокий скорректированный риск смерти (ОР=0,95; 95% ДИ: 0,92-0,97), риск госпитализации по любой причине (ОР=1,03; 95% ДИ: 1,01-1,05) и риск МАСЕ (ОР=1,04; 95% ДИ: 1,05-1,24) [8].

Количественным критерием оценки остаточного липидного риска рассматривается также уровень ХС неЛВП, преимущественно у лиц с гипертриглицеридемией и с очень низким значением ХС ЛНП [2]. Метаанализ 12 исследований (2011), включавший 233455 участника, с целью

определения стандартизированного коэффициента относительного риска (standardized relative risk ratio — RRR) для ХС неЛВП, апоВ, ХС ЛНП определил, что большей прогностической значимостью в оценке сердечно-сосудистого риска у лиц с повышенным уровнем ТГ обладает ХС неЛВП (RRR=1,34) по сравнению с ХС ЛНП (RRR=1,25). Результаты данного метаанализа свидетельствуют об ожидаемом снижении риска сердечно-сосудистого осложнения (ССО) на 0,99% при снижении уровня ХС неЛВП на каждый 1% в течение 4,5 лет [9]. Связь уровня ХС неЛВП с повторными случаями стенокардии и нефатального ИМ при многососудистом поражении изучалась в ходе метаанализа Boekholdt SM, et al. (2012). Было констатировано, что ХС неЛВП ассоциирован с риском возникновения больших ССС в большей степени (ОР=1,16; 95% ДИ: 1,12-1,19), чем ХС ЛНП (ОР=1,13; 95% ДИ:1,10-1,17) [30]. Группа R3i (Residual Risk Reduction Initiative) также уделяет внимание использованию ХС неЛВП в качестве ключевой цели при принятии решения о лечении остаточного сердечно-сосудистого риска, связанного с липидами [12].

Среди причин высокой распространенности остаточного липидного риска выделяют низкую эффективность статинов, которая, в свою очередь, может быть обусловлена метаболизмом холестерина. Miettinen TA, et al. (1998) сообщают, что у пациентов с высокой абсорбцией (высоким базальным соотношением холестанол/ХС) и низким синтезом ХС эффективность симвастатина ниже, что необходимо принимать во внимание при выборе липид-снижающей терапии. Для определения риска коронарных событий пациенты ранжировались на квартили (по индексу массы тела, концентрации в сыворотке общего ХС и ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ и соотношению холестанол/ХС). По данным множественного логистического регрессионного анализа риск повторных МАСЕ увеличивался в 2,2 раза ( $p < 0,01$ ) между I и VI квартилями холестанола [13]. Кроме того, низкая эффективность статинов может быть обусловлена побочным действием их высоких доз, повышением активности пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9), нежелательными лекарственными взаимодействиями с другими препаратами (изоформы цитохрома P450 3A4), полиморфизмом генов, влияющих на метаболизм липидов. Не исключено, что важным резервом для снижения остаточного липидного риска ССО при терапии статинами будет преодоление вышеописанных барьеров, а также рассмотрение возможности комбинации статинов с нестатиновыми препаратами, включая фибраты, ингибиторы всасывания ХС (эзетимиб), секвестранты желчных кислот, ниацина, омега-3 жирных кислот, ингибиторы PCSK9.

Koskinas KC, et al. (2018) на основании метаанализа 19 исследований ( $n=152507$ ) оценили влияние статинов и нестатиновых препаратов, снижающих уровень ХС ЛНП, на сердечно-сосудистые исходы при вторичной профилактике. Было показано, что интенсивное лечение ассоциировалось со снижением относительного риска (relative risk, RR) МАСЕ и было одинаковым для статинов (RR=0,81; 95% ДИ: 0,76-0,86) и нестатиновых препаратов (ингибиторы PCSK9 и эзетимиб) (RR=0,85; 95% ДИ 0,77-0,94). Для анализа влияния препарата на риск МАСЕ в подгруппах был рассчитан  $p$  для эффекта модификатора ( $p_{\text{взаимодействие}}=0,38$ ). Каждое снижение ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л было связано с относительным снижением МАСЕ на 19% [31].

#### *Роль воспаления в резидуальном риске у пациентов с АССЗ*

Остаточный риск ССС у пациентов с АССЗ объясняется рядом патофизиологических процессов, где помимо повышения уровня атерогенных липопротеинов важный вклад вносит субклиническое воспаление. Наиболее широко используемым маркером сигнального каскада субклинического воспаления является С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом (вчСРБ). По мнению одного из авторов концепции "остаточного риска" Ridker PM (2017), остаточный воспалительный риск определяется при концентрации в крови вчСРБ  $>2,0$  мг/л у пациентов, принимающих статины в интенсивном режиме дозирования. Остаточный воспалительный риск сохраняется у 40-60% пациентов с атеросклерозом [14]. Распространенность субклинического воспаления и связанный с ним риск повторных событий у пациентов с АССЗ были описаны в контексте рандомизированных исследований. В Норвежском проспективном исследовании NOR-COR (NORwegian CORonary Prevention study) были исследованы социально-демографические, медицинские и психосоциальные факторы, влияющие на коронарный риск и последующие ССС у больных ИБС. У 39% ( $n=971$ ) участников с указанием в анамнезе на ИМ или реваскуляризацию коронарных артерий уровень вчСРБ был  $>2,0$  мг/л. Повышенный уровень вчСРБ при нормальном ХС ЛНП имел место у 12% пациентов, сочетанное повышение уровней вчСРБ и ХС ЛНП — у 27%. Интенсивную терапию статинами получали 49% пациентов с вчСРБ  $>2$  мг/л и ХС ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л, 63,5% с вчСРБ  $>2$  мг/л и ХС ЛНП  $<1,8$  ммоль/л, 73% с вчСРБ  $<2$  мг/л и ХС ЛНП  $<1,8$  ммоль/л, 56,5% с вчСРБ  $<2$  мг/л и ХС ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л [32]. По уровню вчСРБ принято выделять низкий, средний и высокий относительные риски возникновения и прогрессирующая кардиоваскулярных событий: соответственно  $<1$  мг/л, 1-3 мг/л и  $>3$  мг/л [33].

Концепция остаточного воспалительного риска, независимого от уровня ХС ЛНП, при стабильном атеросклерозе была подтверждена в исследовании FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), включавшем пациентов с ХС ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л или ХС неЛВП  $\geq 2,6$  ммоль/л с оптимизированной липид-снижающей терапией, включая дозы статинов высокой или средней интенсивности, с эзетимибом или без него. Анализ кривой выживаемости Каплана-Мейера в течение 3 лет наблюдения продемонстрировал при стабильной стенокардии ( $n=13740$ ) с уровнем ХС ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л на фоне приема статина/плацебо значимые различия в частоте достижения комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ, инсульт, госпитализация в связи с нестабильной стенокардией или реваскуляризацией коронарных артерий) в зависимости от уровня вЧСРБ  $<1$ ,  $1-3$  и  $>3$  мг/л: 12,0, 13,7 и 18,1%, соответственно. Частота достижения точек смерть (сердечно-сосудистая и от всех причин), инсульт и ИМ была в  $\sim 3,2$  и  $1,5$  раза выше у пациентов с вЧСРБ  $>3$  мг/л в сравнении с вЧСРБ  $<1$  мг/л. При анализе по стратам вЧСРБ и достигнутых значений ХС ЛНП даже среди пациентов, достигших очень низких значений ХС ЛНП ( $<20$  мг/дл), скорректированная частота событий варьировала в зависимости от исходных значений вЧСРБ. Относительное снижение риска при применении эволокумаба по сравнению с плацебо для первичной конечной точки было одинаковым для всех исходных групп вЧСРБ (ОР=0,82; 95% ДИ: 0,70-0,95): для вЧСРБ  $<1$  мг/л (ОР=0,93; 95% ДИ: 0,83-1,05) для вЧСРБ  $1-3$  мг/л и (ОР=0,80; 95% ДИ: 0,71-0,90) для вЧСРБ  $>3$  мг/л [15].

В испытаниях противовоспалительных средств проверяли гипотезу о том, что уменьшение воспаления снижает остаточный сердечно-сосудистый риск. Исследование CANTOS (The Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) продемонстрировало снижение на 31% смертности от ССЗ и смертности от всех причин среди пациентов, получавших канакинумаб, у которых было достигнуто максимальное снижение вЧСРБ за счет ингибирования интерлейкина- $1\beta$  при отсутствии каких-либо гипополипидемических эффектов, а также эффективность у пациентов с высоким риском хронической болезни почек и СД 2 типа (СД-2). Среди пациентов, получавших канакинумаб, у которых уровень вЧСРБ был  $<2$  мг/л после первой дозы, долгосрочная частота основных ССС была снижена на 26%, тогда как сердечно-сосудистая и общая смертность снизились на 31% (все  $p<0,001$ ) [16, 17]. Снижение частоты МАСЕ в группе ингибитора интерлейкина- $1\beta$  канакинумаба по сравнению

с плацебо было показано для 50 мг (ОР=0,80; 95% ДИ: 0,69-0,93), 150 мг (ОР=0,79; 95% ДИ: 0,68-0,92) и для 300 мг препарата (ОР=0,78; 95% ДИ: 0,67-0,91) [16].

Целью исследования LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine vs Placebo in Patients With Chronic Coronary Disease) (2020) было определение эффективности и безопасности приема колхицина в дозе 0,5 мг 1 раз/сут. в снижении частоты достижения комбинированной конечной точки у пациентов со стабильной ИБС. Прием колхицина значимо снижал риск достижения первичной конечной точки (сочетание сердечно-сосудистой смерти, спонтанного ИМ, ишемического инсульта или коронарной реваскуляризации, вызванной ишемией) по сравнению с плацебо (частота 2,5 vs 3,6 событий на 100 человеко-лет, ОР=0,69; 95% ДИ: 0,57-0,83) [18].

По мнению Ridker PM (2003) терапия статинами даже в интенсивном режиме оставляет высоким риск ССО при повышении в крови концентрации СРБ. Учитывая важность определения уровней вЧСРБ и ХС ЛНП, Ridker PM предложил их комплексное применение для оценки остаточного риска согласно концепции "двойных мишеней" [34].

Исследование воспалительного и липидного рисков представлено и в работе Генкель В. В. и др. (2019) при стабильном течении ИБС, поражении периферических артерий и хронической ишемии мозга атеросклеротического генеза ( $n=120$ , в т.ч. 93,3% с ИБС, 10,0% с ишемическим инсультом и/или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, 30,0% с перемежающейся хромотой, у 75,8% пациентов была диагностирована ХСН. Превышение уровня вЧСРБ  $\geq 2,0$  мг/л выявлялось у 45,8% участников исследования. Липидный риск (ХС ЛНП  $>1,8$  ммоль/л) определен у 71,6% пациентов. У 34,2% наблюдалось сочетание липидного и воспалительного остаточных рисков [19]. Аналогичные данные о распространенности остаточного воспалительного риска у 43 и 47% пациентов были получены в проведенном post hoc-анализе исследований PROVE-IT (PRavastatin Or AtorVastatin Evaluation and Infection Therapy) и IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [14]. В проекте PROVE-IT было показано, что при достижении уровня ХС ЛНП  $<1,8$  ммоль/л ( $<70$  мг/дл) по сравнению с ХС ЛНП более высокого уровня частота событий ниже — 2,7 и 4,0 событий на 100 человеко-лет ( $p=0,008$ ). Сопоставимое различие наблюдалось между пациентами с вЧСРБ  $<2$  мг/л после терапии статинами и теми, у кого вЧСРБ превышал 2 мг/л — 2,8 и 3,9 событий на 100 человеко-лет ( $p=0,006$ ). Меньшая частота рецидивов наблюдалась при ХС ЛНП  $<70$  мг/дл и вЧСРБ  $<1$  мг/л после терапии статинами — 1,9 на 100 человеко-лет. Таким образом, при

достижении уровня ХС ЛНП <70 мг/дл и вЧСРБ <2 мг/л и терапии статинами в высоких дозах показана меньшая частота рецидивирующих сосудистых событий [14].

Целесообразность использования концепции "двойных мишеней" была подтверждена и в исследовании IMPROVE-IT, в котором комбинация симвастатина с эзетимибом дополнительно снижала уровень вЧСРБ [14], а затем в исследовании CANTOS, где применялся канакинумаб, способствующий снижению рецидивов ССС независимо от уровня ХС ЛНП, воздействуя только на низкоинтенсивное неинфекционное воспаление [16]. Изучение остаточного воспалительного риска отражено в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) (n=17802), у женщин ≥60 лет и мужчин ≥50 лет без ССЗ, СД, с уровнем вЧСРБ ≥2,0 мг/л, ХС ЛНП <130 мг/дл, ТГ <500 мг/дл. Снижение риска ССС на 65% при лечении розувастатином наблюдалось при уровне ХС ЛНП <70 мг/дл и вЧСРБ <2 мг/л (ОР=0,35; 95% ДИ: 0,23-0,54), на 36% среди тех, кто не достиг ни одной цели (ОР=0,64; 95% ДИ: 0,49-0,84; p по группам лечения <0,0001). Относительный риск снизился на 79% среди лиц, достигших еще более агрессивных целей: ХС ЛНП <70 мг/дл и вЧСРБ <1 мг/л (ОР=0,21; 95% ДИ: 0,09-0,51) [20].

#### **Остаточный риск у пациентов с АССЗ и СД**

Остаточный липидный риск представляет серьезную проблему XXI столетия, усугубляемую большим пулом пациентов с метаболическими нарушениями (ожирением, метаболическим синдромом, СД-2). Дислипидемия на фоне СД-2 характеризуется сочетанием качественных и количественных атерогенных липидных нарушений, включая высокий уровень ТГ, низкий ХС ЛВП и несколько повышенный ХС ЛНП с преобладанием мелких плотных частиц ЛНП [35]. У пациентов с метаболическим синдромом, СД-2 и ИБС наблюдаются существенные изменения состава частиц ХС ЛВП, что приводит к снижению их способности обратного транспорта ХС, а также уменьшает их противовоспалительную и антиоксидантную активности [36].

Результаты исследований при ИБС и СД-2 на фоне приема статинов указывают на большую частоту развития ССС, чем в отсутствие СД-2 или при приеме плацебо. Метаанализ, включавший >18686 пациентов с СД из 14 клинических исследований, показал снижение смертности от всех причин в расчете на 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП на 9% (RR=0,91, 99% ДИ: 0,82-1,01; p=0,02) и на 13% у лиц без СД в анамнезе (RR=0,87, 99% ДИ: 0,82-0,92; p<0,0001). Частота основных сосудистых событий в расчете на 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП пропорционально снижалась у паци-

ентов с СД на 21% (RR=0,79, 99% ДИ: 0,72-0,86; p<0,0001) и пациентов без СД (RR=0,79, 99% ДИ: 0,76-0,82; p<0,0001) [23]. Исследование AIM-HIGH (The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) продемонстрировало у пациентов с АССЗ и СД-2 более высокое ОР рецидива по сравнению с пациентами без СД-2, что составило, соответственно, ОР=1,21; 95% ДИ: 1,01-1,46, p=0,038 и ОР=1,23; 95% ДИ: 1,05-1,44, p=0,012 [22].

На снижение остаточного риска направлена комбинированная липид-снижающая терапия. Клиническая эффективность и безопасность эволокумаба при его добавлении к терапии статином у пациентов с клинически выраженным АССЗ изучалась в исследовании FOURIER. Для пациентов с СД-2 и без такового был рассчитан риск первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации): ОР=0,83; 95% ДИ: 0,75-0,93 (p=0,0008) и ОР=0,87; 95% ДИ: 0,79-0,96 (p=0,0052) (r<sub>взаимодействие</sub>=0,60). Кроме того, определен риск вторичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта) для пациентов с СД-2 ОР=0,82; 95% ДИ: 0,72-0,93 (p=0,0021) и для лиц без сопутствующего СД-2 ОР=0,78; 95% ДИ: 0,69-0,89 (p=0,0002) (r<sub>взаимодействие</sub>=0,65) [37]. В исследовании ACCORD-Lipid (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) комбинация фенофибрата и симвастатина не снижала частоту фатальных ССС, нефатального ИМ или нефатального инсульта по сравнению с монотерапией симвастатином. Годовая частота первичного исхода составила 2,2% в группе фенофибрата в сравнении с 2,4% в группе плацебо (ОР=0,92; 95% ДИ: 0,79-1,08; p=0,32). При выраженной атерогенной дислипидемии (с ТГ ≥2,3 ммоль/л и ХС ЛВП ≤0,9 ммоль/л) наблюдалось снижение частоты первичных ССС на ~31% в сравнении с монотерапией симвастатином — 12,4 vs 17,3% (p=0,06) [21].

Оценка влияния икозапентэтила на ишемические события у пациентов ≥45 лет с установленным ССЗ или в возрасте ≥50 лет с СД-2 и 1 дополнительным фактором риска с уровнем ТГ натощак ≥135 и <500 мг/дл и ХС ЛНП >40 и ≤100 мг/дл, получавших статины, проводилось в исследовании REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial). Икозапентэтил значительно снижал частоту первичной конечной точки (сочетание сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии) (ОР=0,70 (95% ДИ: 0,62-0,78; p<0,0001) и ключевой вторичной конечной точки (сердечно-

сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) (ОР=0,72; 95% ДИ: 0,63-0,82;  $p<0,0001$ ) [10].

#### **Остаточный риск у пациентов с АССЗ и ХСН**

Сердечная недостаточность сопровождается повышением уровня маркеров воспаления, что ассоциируется с прогрессированием заболевания и высокой смертностью и потенциально может влиять на статинотерапию вследствие их плеiotропного эффекта. Прогностическая роль остаточного воспалительного риска при ХСН изучалась в исследовании Orotowsky AR, et al. (2018): при концентрации вчСРБ  $\geq 2,98$  мг/л риски достижения комбинированной кардиоваскулярной точки и смерти от всех причин были выше: ОР=3,26, (95% ДИ: 2,25-4,70,  $p<0,0001$ ) и ОР=8,04; 95% ДИ: 3,56-18,17,  $p<0,0001$ ) [38].

Проведенный метатанализ 17 исследований ( $n=88100$ ; 2 клинических исследования и 15 когорт) результатов терапии статинами и клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, свидетельствует об улучшении сократительной функции миокарда и угнетении воспаления. При ХСН и статинотерапии в сравнении с пациентами без таковой был ниже риск смерти от всех причин (ОР=0,77; 95% ДИ: 0,72-0,83,  $p<0,0001$ ,  $I^2=63\%$ ), сердечно-сосудистой смерти (ОР=0,82; 95% ДИ: 0,76-0,88,  $p<0,0001$ ,  $I^2=63\%$ ) и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (ОР=0,78; 95% ДИ: 0,69-0,89,  $p=0,0003$ ,  $I^2=36\%$ ). Риск смерти от всех причин снижался на терапии статинами при ХСН как со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $<40\%$ , так и с сохраненной ФВ ЛЖ  $\geq 40\%$  — ОР=0,77; 95% ДИ: 0,68-0,86 ( $p<0,00001$ ) и ОР=0,75; 95% ДИ: 0,69-0,82 ( $p<0,00001$ ). Такая же тенденция прослеживалась в отношении риска смерти от ССЗ — ОР=0,86, 95% ДИ: 0,79-0,93 ( $p=0,0003$ ) и ОР=0,83; 95% ДИ: 0,77-0,90 ( $p<0,00001$ ), соответственно, и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам — ОР=0,80; 95% ДИ: 0,64-0,99 ( $p=0,04$ ) и ОР=0,76; 95% ДИ: 0,61-0,93 ( $p=0,009$ ), соответственно. Влия-

ние на риск смерти от всех причин было более значимым при применении липофильных статинов, чем гидрофильных — ОР=0,59; 95% ДИ: 0,37-0,93 ( $p=0,02$ ) и ОР=0,97; 95% ДИ: 0,88-1,07 ( $p=0,60$ ). Прием липофильных статинов способствовал снижению сердечно-сосудистых исходов — ОР=0,79; 95% ДИ: 0,74-0,88 ( $p\leq 0,00001$ ) в большей степени, чем гидрофильных — ОР=0,94; 95% ДИ: 0,85-1,05 ( $p=0,28$ ), также и госпитализации в связи с кардиоваскулярной патологией — ОР=0,60; 95% ДИ: 0,45-0,86 ( $p=0,003$ ) vs ОР=0,78; 95% ДИ: 0,50-1,22 ( $p=0,28$ ) [24].

#### **Заключение**

Проблемы, связанные с оценкой и устранением остаточного риска, сложны и неоднородны. Решение этих вопросов достаточно проблематично ввиду разнородности всего пула пациентов с атеросклеротическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы по многим признакам: полу, возрасту, коморбидности, липидному спектру крови, по уровню вчСРБ и др. В настоящее время стратегия управления рисками сосредоточена в большей степени на липидном и гликемическом контроле, однако недавние парадигмы смещаются в сторону комплексных подходов к управлению рисками, выявлению потенциальных причинно-следственных путей, связанных с ними стратегий модификации и терапии заболеваний, с многоцелевым воздействием и широкой полиорганной защитой.

Таким образом, в новые профилактические стратегии необходимо включить определение и контроль остаточного риска, с учетом гетерогенности признаков атеросклеротических заболеваний и вариации индивидуальной реакции на доступные в настоящее время методы лечения. В будущем, наиболее вероятно, клинический аспект дополнится и генетическим контентом.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

#### **Литература/References**

- Ostroumova OD, Kochetkov AI, Listratov AI. Combined lipid-lowering therapy from standpoint of modern guidelines for management of dyslipidaemias. Medical alphabet. 2021;(17):13-9. (In Russ.) Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Листратов А.И. Комбинированная гиполипидемическая терапия с позиций современных рекомендаций по лечению дислипидемии. Медицинский алфавит. 2021;(17):13-9. doi:10.33667/2078-5631-2021-17-13-19.
- Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пере-
- смотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Bershtein LL. New Possibilities to Reduce the Residual Risk in Patients with Ischemic Heart Disease. Kardiologiya. 2020;60(11):110-6. (In Russ.) Берштейн Л.Л. Новые возможности снижения резидуального риска при ишемической болезни сердца. Кардиология. 2020;60(11):110-6. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1370.
- Gavrilova NE, Metelskaya VA, Yarovaya EB, et al. Assessment of lipid profile when using lipid-lowering therapy (statins) in patients with coronary atherosclerosis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(5):459-63. (In Russ.) Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Яровая Е.Б. и др. Оценка липидного профиля при использовании липид-снижающей терапии (статинов) у лиц с коронарным атеросклерозом. Рациональная

- Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(5):459-63. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-5-459-463.
5. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail.* 2020;13(6):e007132. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132.
  6. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;56(4):485-94. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.615.
  7. Guedeney P, Claessen BE, Baber U, et al. Temporal Trends in Statin Prescriptions and Residual Cholesterol Risk in Patients With Stable Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2019;123(11):1788-95. doi:10.1016/j.amjcard.2019.03.005.
  8. Ambrosy AP, Yang J, Sung SH, et al. Triglyceride Levels and Residual Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events and Death in Adults Receiving Statin Therapy for Primary or Secondary Prevention: Insights From the KP REACH Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(20):e020377. doi:10.1161/JAHA.120.020377.
  9. Sniderman A, Williams K, Contois J, et al. A meta-analysis of low density lipoprotein cholesterol, non-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B as a markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(3):337-45. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247.
  10. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2791-802. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.032.
  11. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, et al. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. *Clin Cardiol.* 2017;40(3):138-48. doi:10.1002/clc.22692.
  12. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:26. doi:10.1186/1475-2840-13-26.
  13. Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, et al. Baseline serum cholestanol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. *Finnish 4 S Investigators. BMJ.* 1998;316:1127-30. doi:10.1136/bmj.316.7138.1127.
  14. Ridker PM. How Common Is Residual Inflammatory Risk? *Circ Res.* 2017;120(4):617-9. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.310527.
  15. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, et al. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation.* 2018;138(2):131-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034032.
  16. Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Inhibition of Interleukin-1 $\beta$  and Reduction in Atherothrombotic Cardiovascular Events in the CANTOS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1660-70. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.011.
  17. Ridker PM. Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(25):3320-31. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.082.
  18. Kraler S, Wenzl FA, Lüscher TF. Repurposing Colchicine to Combat Residual Cardiovascular Risk: The LoDoCo2 Trial. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(12):e13424. doi:10.1111/eci.13424.
  19. Genkel VV, Kuznetcova AS, Sumerkina VA, et al. Increase in high-sensitive C-reactive protein as a marker of polyvascular disease in patients with cardiovascular diseases. *Medical Council.* 2019;(16):86-93. (In Russ.) Генкель В. В., Кузнецова А. С., Сумеркина В. А. и др. Увеличение уровня высокочувствительного С-реактивного белка как маркер мультифокального атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет.* 2019;(16):86-93. doi:10.21518/2079-701X-2019-16-86-93.
  20. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al.; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet.* 2009;373(9670):1175-82. doi:10.1016/S0140-6736(09)60447-5.
  21. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol.* 2011;6(1):9-20. doi:10.2217/clp.10.84.
  22. Zhao Y, Xiang P, Coll B, et al. Diabetes associated residual atherosclerotic cardiovascular risk in statin-treated patients with prior atherosclerotic cardiovascular disease. *J Diabetes Complications.* 2021;35(3):107767. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107767.
  23. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117-25. doi:10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
  24. Bielecka-Dabrowa A, Bytyci I, Von Haehling S, et al. Association of statin use and clinical outcomes in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):188. doi:10.1186/s12944-019-1135-z.
  25. Davidson MH. Reducing residual cardiovascular risk with novel therapies. *Curr Opin Lipidol.* 2020;31(2):108-10. doi:10.1097/MOL.0000000000000672.
  26. Zubareva MYu, Rozhkova TA, Gornyakova NB, et al. Residual risk in patients treated with statins from the very high risk group of development atherogenic dyslipidemia. A prospective study "CRYSTAL" Part 1: Purpose, objectives, design, and baseline characteristics of the included patients. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013;1:26-34. (In Russ.) Зубарева М. Ю., Рожкова Т. А., Горнякова Н. Б. и др. Резидуальный (остаточный) риск у больных очень высокого риска с атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статинами. Проспективное исследование "КРИСТАЛЛ" Часть 1: Цель, задачи, дизайн и исходные характеристики включенных пациентов. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013;1:26-34.
  27. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, et al. Contemporary data on treatment practices for low-density lipoprotein cholesterol in 6794 patients with stable coronary heart disease across the world. *Data in Brief.* 2018;18:1937-40. doi:10.1016/j.dib.2018.04.092.
  28. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. (on behalf of the DYSIS Study Group). Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(4):70-8. (In Russ.) Оганов Р. Г., Кухарчук В. В., Арутюнов Г. П. и др. (от имени исследователей DYSIS). Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11(4):70-8. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.
  29. Bershtein LL, Zbyshevskaya EV, Katamadze NO, et al. ISCHEMIA — the Largest Ever Randomized Study in Stable Coronary Artery Disease. Baseline Characteristics of Enrolled Patients in One Russian Site. *Kardiologiya.* 2017;57(10):12-9. (In Russ.) Берштейн Л. Л., Збышевская Е. В., Катамадзе Н. О. и др. ISCHEMIA — крупнейшее в истории рандомизированное исследование по стабильной ишемической болезни сердца. Исходные характеристики включенных пациентов на при-

- мере российского центра. Кардиология. 2017;57(10):12-9. doi:10.18087/cardio.2017.10.10038.
30. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9. doi:10.1001/jama.2012.366.
31. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(14):1172-80. doi:10.1093/eurheartj/ehx566.
32. Munkhaugen J, Otterstad JE, Dammen T, et al. The prevalence and predictors of elevated C-reactive protein after a coronary heart disease event. *Eur J Preventive Cardiology*. 2018;25(9):923-31. doi:10.1177/2047487318768940.
33. Kramer F, Voss S, Roessig L, et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in vericiguat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1675-83. doi:10.1002/ehf.1787.
34. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9. doi:10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c.
35. Zambon A. Non- high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease in patients with diabetic dyslipidaemia. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1):65-71. (In Russ.) Zambon A. Холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, и сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):65-71. doi:10.14341/DM10351.
36. Utkina EA, Afanasieva OI, Pokrovsky SN. The heterogeneity of lipoproteins and their role in the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):82-9. (In Russ.) Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н. Гетерогенность липопротеидов и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):82-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-82-89.
37. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):941-50. doi:10.1016/S2213-8587(17)30313-3.
38. Opatowsky AR, Valente AM, Alshwabkeh L, et al. Prospective cohort study of C-reactive protein as a predictor of clinical events in adults with congenital heart disease: results of the Boston adult congenital heart disease biobank. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3253-61. doi:10.1093/eurheartj/ehy362.