

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ ДЕБЮТОМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Алексеева И. В.¹, Васина Л. В.², Баранова Е. В.³,
Музалевская М. В.³, Григорьев С. Г.^{4,5}, Уразгильдеева С. А.^{1,3,6}

¹ Центр сердечной медицины «Черная речка», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

⁶ Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Алексеева Ирина Валерьевна,
Центр сердечной медицины «Черная речка»,
Приморское шоссе, д. 648, пос.
Молодежное, Санкт-Петербург, Россия,
197729.
E-mail: slobodyuk@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 13.01.2022
и принята к печати 17.03.2022.

Резюме

Актуальность. Поиск маркеров для оценки риска СС (сердечно-сосудистых) событий у пациентов с ИБС — актуальная проблема современной кардиологии, так как позволяет улучшить стратификацию риска и скорректировать меры для профилактики СС осложнений. **Цель.** Оценка уровня фактора фон Виллебранда (ФВ) в плазме крови больных с ранним дебютом ИБС и изучение связи гиперпродукции ФВ с риском развития повторных СС событий. **Материалы и методы.** Обследованы 80 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и/или оперативное лечение ИБС в объеме чрескожного коронарного вмешательства или операции аортокоронарного шунтирования в возрасте до 55 лет для мужчин и до 60 лет у женщин. **Результаты.** Выявлены следующие предикторы неблагоприятного течения ИБС у обследованных больных: повышенный уровень ФВ, более высокий ИМТ и гипоальфахолестеринемия

на этапе включения в исследование. Среди пациентов с нормальным ФВ не были зарегистрированы неблагоприятные СС события через 2 года наблюдения, в то время как наличие нарушений углеводного обмена, табакокурение, наследственная отягощенность по ИБС, особенности оперативной тактики при реваскуляризации миокарда и антитромботической терапии достоверного влияния не оказывали. Был выявлен ряд факторов, включенных в прогностическую модель развития повторного СС события: уровень ФВ, возраст, ИМТ, гипергликемия и атеросклероз сонных артерий. Разработана прогностическая модель определения индивидуального риска развития повторных СС событий, включающая уровень ФВ, которая продемонстрировала 92,5 % совпадения результатов прогноза с результатами наблюдения. **Выводы.** Повышенный уровень ФВ в плазме крови может служить дополнительным фактором риска развития повторных СС событий у пациентов с ранними проявлениями ИБС.

Ключевые слова: индекс обструкции коронарных артерий, коронарный атеросклероз, сердечно-сосудистые события, фактор Виллебранда.

Для цитирования: Алексеева И.В., Васина Л.В., Баранова Е.В., Музалевская М.В., Григорьев С.Г., Уразильдеева С.А. Повышенный уровень фактора Виллебранда как дополнительный фактор риска повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ранним дебютом ишемической болезни сердца. Трансляционная медицина. 2022;9(2):15-26. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-15-26

ELEVATED LEVEL OF VON WILLEBRAND FACTOR AS AN ADDITIONAL RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH EARLY CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Irina V. Alekseeva¹, Lyubov V. Vasina², Elena V. Baranova³,
Maria V. Muzalevskaya³, Stepan G. Grigoriev^{4,5},
Soreya A. Urazildeeva^{1,3,6}

Corresponding author:

Irina V. Alekseeva,
Center for cardiac medicine “Chernaya Rechka”,
Primorskoe highway, 648, pos.
Molodezhnoye, Saint Petersburg, Russia,
197729.
E-mail: slobodyuk@rambler.ru

¹ Center for cardiac medicine “Chernaya Rechka”, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Center of atherosclerosis and lipid disorders, L. G. Sokolov Northwest District Scientific and Clinical Center, Saint Petersburg, Russia

⁴ Federal state budgetary military educational institution of higher education “Military Medical Academy named after S. M. Kirov” of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁵ Children’s Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

⁶ Scientific, Clinical and Educational Center “Cardiology”, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Received 13 January 2022; accepted 17 March 2022.

Abstract

Background. One of the urgent problem of modern cardiology is the search for markers to assess the risk of CV (cardiovascular) events in patients with CAD. **Objective.** To evaluate the level of von Willebrand factor (vWF) in the blood plasma of patients with early onset of CAD and the study of the relationship between vWF hyperproduction and the risk of recurrent CV events. **Design and methods.** We examined 80 patients who un-

derwent acute myocardial infarction and/or surgical treatment of CAD in the amount of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery at the age of up to 55 years (men) and up to 60 years (women). **Results.** The following predictors of an unfavorable course of coronary artery disease in the examined patients were identified: an increased level of vWF, a higher BMI, and hypoalphacholesterolemia at the inclusion in the study. Among patients with normal vWF, no adverse CV events were recorded after 2 years of observation. A number of factors included in the prognostic model for the development of a recurrent CV event were identified: vWF level, age, BMI, hyperglycemia, and carotid atherosclerosis. Model demonstrated 92.5 % agreement between the forecast and the observation. **Conclusions.** Elevated plasma vWF levels may serve as an additional risk factor for the development of recurrent CV events in patients with early manifestations of CAD.

Key words: cardiovascular events, coronary atherosclerosis, index of coronary obstruction, von Willebrand factor.

For citation: Alekseeva IV, Vasina LV, Baranova EV, Muzalevskaya MV, Grigoriev SG, Urazgildeeva SA. Elevated level of von Willebrand factor as an additional risk factor for cardiovascular events in patients with early coronary atherosclerosis. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(2):15-26. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-15-26

Список сокращений: ААТ — антитромботическая терапия, АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АСК — ацетилсалициловая кислота, БЦА — брахиоцефальные артерии, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОИ — obstructионный индекс, ОИМ — острый инфаркт, ОКС — острое коронарное событие, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношения шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фактор Виллебранда, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство. PAV — процент объема атеромы.

Введение

Несмотря на значимый прогресс в лабораторных и инструментальных методах диагностики, появление новых классов высокоэффективных лекарственных препаратов, усовершенствование методик хирургического лечения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в том числе и России. Продолжается активное изучение причин, особенностей развития и течения ишемической болезни сердца (ИБС), в частности ее острых форм, у различных групп

пациентов, в зависимости от возрастных, гендерных и коморбидных характеристик. Ведется поиск новых и дополнительных маркеров сердечно-сосудистого риска, которые могут модифицировать подходы к вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у отдельных категорий пациентов. В качестве таких маркеров могут выступать нарушения системы свертывания крови.

Фактор Виллебранда (ФВ) — плазменный гликопротеин, играющий ключевую роль в гемостазе. Этот белок, с одной стороны, является носителем антигемофилического фактора VIII, обеспечивая его стабильность в крови и поддерживая необходимую концентрацию в местах формирования тромбов. С другой стороны, ФВ служит посредником в сосудисто-тромбоцитарном взаимодействии на этапах адгезии и агрегации тромбоцитов, а его повышение рассматривается рядом исследователей в качестве одного из маркеров эндотелиальной дисфункции [1, 2, 3]. В связи с тем что гиперпродукция ФВ может приводить к повышенному риску, крайне важной и актуальной представляется оценка его уровня у пациентов с ранним развитием острых форм ИБС в качестве дополнительного фактора риска развития ССО.

Целью проведенного исследования была оценка уровня ФВ в плазме крови больных с ранними проявлениями коронарного атеросклероза и изучение связи гиперпродукции ФВ с риском развития повторных ССО.

Материалы и методы

Материалом для настоящего исследования послужили результаты обследования 80 пациентов с ранним коронарным атеросклерозом, посту-

пивших на лечение в Центр сердечной медицины «Черная речка» с сентября по декабрь 2018 года. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом на заседании от 29.08.2018 г. Все пациенты перенесли острый инфаркт миокарда (ОИМ) на фоне атеросклеротического поражения коронарных артерий и/или оперативное лечение ИБС в объеме чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в возрасте до 55 лет для мужчин и до 60 лет у женщин. Эти пациенты (71 мужчина и 9 женщин) составили случайную нерандомизированную выборку и обследованы не ранее, чем через 1 месяц после перенесенного острого коронарного события (ОКС), после подписания информированного согласия на участие в исследовании. В рамках проспективного наблюдения через 2 года на основании опроса пациентов и/или их родственников оценивалась частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: кардиоваскулярная смерть, ОИМ, повторные ОКС, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу или транзиторные ишемические атаки (ТИА).

Всем пациентам была выполнена селективная коронароангиография (КАГ) по Judkins для определения выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла и решения вопроса о возможности и объеме оперативного лечения. При анализе КАГ учитывалось число стенозированных артерий, локализация и степень обструкции, наличие коллатерального кровоснабжения.

В качестве интегрального показателя выраженности стенозирующего поражения коронарных артерий рассчитывался обструкционный индекс (ОИ) по методу G. Fitzgibbon [4]. Этот простой метод позволяет количественно оценить изменения в коронарных артериях по описаниям результатов КАГ, выполненных в различных стационарах. Стеноз до 25 % просвета сосуда оценивался в 1 балл, стеноз до 50 % — 2 балла, стеноз до 75 % — 3 балла, до 99 % или субокклюзия — 4 балла, окклюзия артерии — 5 баллов. Суммарное поражение всех артерий в баллах составляло ОИ. При поражении основного ствола левой коронарной артерии баллы удваивались.

Для определения фактора Виллебранда в плазме использовали тест-систему vWF EIA kit (Uscn Life Science Inc., Cloud-Clone Corp., USA) (SEA833Hu).

Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического и средней ошибки среднего значения, 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Соответствие количественных показателей нормальному закону распределе-

ния оценивалось с помощью теста Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности различий количественных показателей, распределение которых соответствовало нормальному или близкому к нему закону, в независимых выборках применялся параметрический t-критерий Стьюдента. При распределении отличном от нормального — непараметрический критерий Манна-Уитни. Для разработки математической модели использовался дискриминантный анализ. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета программ прикладного статистического анализа Statistica, v.10.0.

Результаты

Среди включенных в исследование пациентов преобладали мужчины (89 % против 11 %). Средний возраст обследованных составил $50,43 \pm 8,34$ лет. Женщины в среднем были старше мужчин, однако достоверных различий по возрасту дебюта заболевания у пациентов разного пола не было ($p > 0,05$). Первые клинические проявления ИБС были зарегистрированы у мужчин в возрасте $45,55 \pm 7,40$ лет, у женщин — в $46,67 \pm 4,95$ лет.

В анамнезе у 55 пациентов имелось указание на наличие артериальной гипертензии (АГ), у 17 человек были зарегистрированы нарушения углеводного обмена: 10 из них страдали сахарным диабетом (СД) 2 типа, у 7 — выявлено нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Семейный анамнез ранних случаев ССЗ был отмечен у 25 пациентов (в 31 % случаев). Ожирение I–II степени, то есть индекс массы тела (ИМТ) выше 30 кг/м^2 , но не более $40,0 \text{ кг/м}^2$ [95 % ДИ 32,30; 34,87], диагностировано у 22 пациентов. 56 пациентов курили в прошлом или продолжают курить в настоящее время. Отягощенная наследственность по ИБС была отмечена у 25 обследованных.

При включении в исследование, то есть не ранее, чем через 1 месяц после перенесенного ОКС, все пациенты получали гиполипидемическую терапию статинами. Однако уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у большинства пациентов превышал целевые значения, и лишь у 17 пациентов показатель ХС ЛПНП был ниже $1,8 \text{ ммоль/л}$, что считалось целевым уровнем во время планирования и проведения настоящего исследования. Если же ориентироваться на современные рекомендации Национального общества по изучению атеросклероза, принятые в 2020 году [5] и предписывающие необходимость снижения уровня ХС ЛПНП ниже $1,4 \text{ ммоль/л}$ для категории больных очень высокого сердечно-сосудистого ри-

ска, то такой целевой уровень был достигнут только у 3 пациентов из 80, то есть в 3,75 % случаев. Большинство пациентов принимали неоптимальные дозы статинов. Высокодозовую статинотерапию, то есть розувастатин 20–40 мг/сут или аторвастатин 40–80 мг/сут, принимали менее половины больных: 33 из 80, что составило 41,25 %. Только 6 из 17 пациентов с достигнутым уровнем ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л получали высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию. В то же время трое пациентов с уровнем ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л принимали низкие дозы статинов: розувастатин 5 и 10 мг, аторвастатин 20 мг.

Все пациенты получали антитромботическую терапию (ААТ): 68 — двойную ААТ (49 из них — клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК), 19 — тикагрелор в сочетании

с АСК; 12 больных на момент включения в исследование получали монотерапию АСК.

У большинства пациентов было выявлено многососудистое поражение коронарных артерий (КА). Доля пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда в объеме АКШ, составила 25 % (20 пациентов), ЧКВ с имплантацией от 1 до 4 стентов — 71 % (57 пациентов). Трех пациентам хирургическое лечение не проводилось, коллегиальным решением было рекомендовано консервативное лечение ИБС в связи с гемодинамически незначимым стенозированием коронарных артерий.

В соответствии с использованной методикой определения ФВ, нормальным значением этого показателя является уровень 7,35–20,0 нг/мл. Такой уровень был зарегистрирован лишь у 13 пациентов, большинство же имели повышенный уровень

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с нормальным и повышенным уровнем ФВ. Данные представлены в виде $M \pm m$ [95 % ДИ] или частоты встречаемости признака, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ — достоверность различия, t — критерий Стьюдента

Table 1. Comparative characteristics of patients with normal and elevated levels of EF. Data are presented as $M \pm m$ [95 % CI] or frequency of occurrence of the trait, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ — significant differences, Student's t-test

Показатель	Нормальный уровень ФВ (n = 13)	Повышенный уровень ФВ (n = 67)
Возраст, лет	52,92 ± 5,10 [95 % ДИ 49,84; 56,01]	49,94 ± 8,79 [95 % ДИ 47,81; 52,10]
Возраст дебюта ИБС, лет	45,00 ± 6,79 [95 % ДИ 40,89; 49,10]	45,80 ± 7,26 [95 % ДИ 44,03; 47,58]
ИМТ *, кг/м ²	25,83 ± 2,07 [95 % ДИ 24,58; 27,08]	28,91 ± 4,46 [95 % ДИ 27,82; 30,00]
АГ	7 (0,78)	47 (0,70)
Курение	8 (0,62)	48 (0,72)
Наследственная отягощенность по ССЗ	3 (0,23)	22 (0,33)
Нарушения углеводного обмена	5 (0,38)	12 (0,18)
Высокие дозы статинов	6 (0,46)	27 (0,40)
Клопидогрел/ тикагрелор в составе ДААТ/АСК	6 (0,46)/4 (0,31)/3 (0,23)	43 (0,64)/15 (0,23)/9 (0,13)
ОХС, ммоль/л	4,49 ± 1,94 [95 % ДИ 3,32; 5,67]	4,78 ± 1,63 [95 % ДИ 4,38; 5,17]
ТГ *, ммоль/л	1,22 ± 0,33 [95 % ДИ 1,02; 1,42]	1,61 ± 0,65 [95 % ДИ 1,45; 1,77]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,79 ± 1,82 [95 % ДИ 1,69; 3,89]	3,05 ± 1,50 [95 % ДИ 2,68; 3,42]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11 ± 0,17 [95 % ДИ 1,01; 1,21]	1,02 ± 0,29 [95 % ДИ 0,95; 1,10]
ОИ **	6,92 ± 5,36 [95 % ДИ 3,68; 10,16]	14,43 ± 10,23 [95 % ДИ 11,94; 16,93]
Легкая/средняя/ тяжелая степень обструкции	9 (0,70)/2 (0,15)/2 (0,15)	24 (0,36)/14 (0,21)/29 (0,43)

ФВ [95 % ДИ 52,88; 61,99]. Сравнительная характеристика пациентов с нормальным и повышенным уровнем ФВ представлена в таблице 1. Подгруппы достоверно различались по величине ИМТ и содержанию триглицеридов (ТГ), оба показателя были достоверно выше у лиц с высоким уровнем ФВ. Практически у всех пациентов с ожирением, то есть ИМТ выше 30 кг/м^2 , за исключением одного, — регистрировались более высокие значения ФВ [95 % ДИ 51,97; 71,76]. Среди пациентов с ИМТ менее 30 кг/м^2 уровень ФВ в пределах нормальных значений был выявлен у 12 пациентов. При этом больные с нормальной массой тела и ожирением достоверно различались по уровню ФВ, как при расчете отношения шансов (ОШ) с использованием критерия Пирсона (ОШ 5,6; $p = 0,0035$), так и при сравнении выборок с использованием критерия Стьюдента ($p < 0,005$).

Наиболее существенные различия между пациентами с нормальным и повышенным уровнем ФВ наблюдались по показателю ОИ. Этот показатель у больных с высоким уровнем ФВ был в 2 раза выше, чем у лиц с нормальными значениями ФВ: $14,43 \pm 10,23 \text{ нг/мл}$ против $6,92 \pm 5,36 \text{ нг/мл}$ ($p = 0,01$). Степень коронарной обструкции оценивалась как легкая при значении ОИ до 8, средняя — при ОИ от 8 до 12, тяжелая — при ОИ выше 12. Тяжелая степень была диагностирована у 31 пациента, эти лица имели достоверно более высокий уровень ФВ по сравнению с пациентами, имеющими легкую и среднюю степень коронарной обструкции ($58,56 \pm 21,13 \text{ нг/мл}$ и $46,31 \pm 22,13 \text{ нг/мл}$ соответственно, $p < 0,05$).

Через 2 года наблюдения комбинированная конечная точка, включающая кардиоваскулярную смерть, ОНМК/ТИА, развитие ОИМ, тромбоз стента и выполнение повторной реваскуляризации, была зарегистрирована у 13 пациентов. Мы оценили влияние таких факторов, как возраст, пол, наличие ожирения, АГ, курения, нарушений углеводного обмена, наследственной отягощенности по ССЗ, уровень липидов, степень коронарной обструкции, особенности оперативной тактики при реваскуляризации миокарда, антитромботической и липидснижающей терапии, а также уровень ФВ, на развитие повторных ССО. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 2.

Среди пациентов с нормальным ФВ не было зарегистрировано ни одного неблагоприятного СС события через 2 года наблюдения, все события регистрировались у пациентов с повышенным показателем ФВ. Кроме того, уровень ФВ у пациентов с неблагоприятным течением заболевания был достоверно выше, чем у пациентов с более благо-

приятным течением, без ССО: $72,24 \pm 12,73 \text{ нг/мл}$ и $27,79 \pm 3,82 \text{ нг/мл}$ соответственно ($p < 0,001$).

Помимо уровня ФВ, выявлены следующие предикторы неблагоприятного течения ИБС: более высокий ИМТ и наличие гипоальфахолестеринемии на этапе включения в исследование. У пациентов с развившимися в течение 2 лет ССО отмечался достоверно более высокий показатель ИМТ и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Все эти пациенты были мужского пола, и уровень ХС ЛПВП $0,90 \pm 0,08 \text{ ммоль/л}$ свидетельствует о наличии у них гипоальфахолестеринемии. Другие характеристики липидного спектра, включая уровень ХС ЛПНП, у лиц с повторными ССО и у пациентов с благоприятным течением заболевания достоверно не различались. В связи с тем что большинство пациентов либо не контролировали биохимический анализ крови на фоне приема лекарств, либо затруднялись назвать результаты амбулаторного обследования, оценка эффективности проводимой липидснижающей терапии в отношении достижения целевого уровня ХС ЛПНП через 2 года наблюдения не проводилась. Необходимо отметить, что 8 пациентам в группе больных с ССО была назначена терапия статинами в высоких дозах: розувастатин 20–40 мг или аторвастатин 40–80 мг, 5 пациентов принимали меньшие дозы статинов. Частота назначения высокодозовой статинотерапии в группе с благоприятным течением заболевания была еще ниже — 25 пациентов из 67, то есть у 37,3 %.

Нарушения углеводного обмена, табакокурение, наследственная отягощенность по ИБС, особенности оперативной тактики при реваскуляризации миокарда и антитромботической терапии достоверного влияния на риск повторных сердечно-сосудистых событий в течение 2 лет наблюдения у исследуемых пациентов не оказали. Не было выявлено достоверного отличия по степени коронарной обструкции у лиц с различным течением ИБС. Несмотря на то что ОИ у больных в обеих группах был практически одинаковым, неблагоприятных событий у пациентов с тяжелой степенью обструкции (то есть ОИ выше 12) было достоверно больше, чем у лиц с легкой и средней степенью обструкции. Различия между подгруппами оказалось высокодостоверным при расчете отношения шансов с использованием критерия χ^2 Пирсона (ОШ 9,967; $p = 0,002$).

С помощью метода дискриминантного анализа был определен ряд признаков, имевших наибольшую значимость и вошедших в прогностическую модель развития ССО. Признаки, включенные в модель, их коэффициенты и уровень значимости представлены в таблице 3. Такие признаки, как

Таблица 2. Клинико-инструментальные и лабораторные характеристики пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. Данные представлены в виде $M \pm m$ [95 % ДИ] или частоты встречаемости признака, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.001$; достоверность различия, t — критерий Стьюдента.**

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОИ — обструкционный индекс, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ФВ — фактор Виллебранда, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

Table 2. Clinical, instrumental and laboratory characteristics of patients with favorable and unfavorable course of the disease. Data are presented as $M \pm m$ [95 % CI] or the frequency of the feature, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.001$; significance of difference, Student's t -test.**

Abbreviations: AH — arterial hypertension, ASA — acetylsalicylic acid, BMI — body mass index, CHD — coronary heart disease, DААТ — dual antiplatelet therapy, HDLC — high density lipoprotein cholesterol, LDLС — low density lipoprotein cholesterol, ОI — obstructive index, TC — total cholesterol, TG — triglycerides, vWF — von Willebrand factor

Показатель	Пациенты без ССО (n = 67)	Пациенты с ССО (n = 13)
Возраст, лет	49,85 ± 8,86 [95 % ДИ 47,69; 52,01]	53,46 ± 3,80 [95 % ДИ 51,16; 55,76]
Возраст дебюта ИБС, лет	45,48 ± 8,86 [95 % ДИ 47,69; 52,01]	49,15 ± 6,55 [95 % ДИ 45,19; 53,11]
Мужчины/ женщины	59 (0,83)/8 (0,89)	12(0,17)/1 (0,11)
ИМТ**, кг/м ²	27,79 ± 3,82 [95 % ДИ 26,86; 28,72]	31,62 ± 5,35 [95 % ДИ 28,39; 34,86]
АГ	44 (0,65)	10 (0,77)
Курение	45 (0,67)	11 (0,85)
Наследственная отягощенность по ССЗ	16 (0,31)	9 (0,69)
Нарушения углеводного обмена	17 (0,25)	1 (0,08)
Высокие дозы статинов	25 (0,37)	8 (0,61)
Клопидогрел/ тикагрелор в составе ДААТ/АСК	42 (0,63)/15 (0,22)/10 (0,15)	7 (0,54)/4 (0,31)/2 (0,15)
ОХС, ммоль/л	4,73 ± 1,71 [95 % ДИ 4,31; 5,15]	4,73 ± 1,51 [95 % ДИ 3,81; 5,64]
ТГ, ммоль/л	1,53 ± 0,64 [95 % ДИ 1,37; 1,69]	1,64 ± 0,60 [95 % ДИ 1,27; 1,99]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,99 ± 1,58 [95 % ДИ 2,60; 3,39]	3,09 ± 1,40 [95 % ДИ 2,24; 3,93]
ХС ЛПВП*, ммоль/л	1,06 ± 0,30 [95% ДИ 0,99; 1,14]	0,90 ± 0,08 [95 % ДИ 0,85; 0,95]
ФВ ***, нг/мл	46,95 ± 21,63 [95 % ДИ 41,68; 52,23]	72,24 ± 12,73 [95 % ДИ 64,55; 79,93]
ОИ	13,16 ± 9,75 [95 % ДИ 10,79; 15,54]	13,46 ± 11,51 [95 % ДИ 6,50; 20,42]
Легкая/средняя/тяжелая степень обструкции	24 (0,36)/14 (0,21)/29 (0,43)	9 (0,70)/2 (0,15)/2 (0,15)

возраст, индекс массы тела, уровень фактора Виллебранда, ОИ, были включены в количественном виде. Признаки «наличие нарушений углеводного обмена» и «атеросклероз брахиоцефальных арте-

рий (БЦА)» использовались как качественные — наличие или отсутствие признака.

На основе метода многомерного математического моделирования была разработана прогно-

Таблица 3. Признаки, включенные в модель прогноза вероятности повторных сердечно-сосудистых событий и оценка вклада их эффекта в дисперсию показателей

Table 3. Features included in the model for predicting the probability of recurrent cardiovascular events and assessing the contribution of their effect to the variance of indicators

Признак, единицы измерения	Код признака	Коэффициент (В)		Уровень значимости, р
		Благоприятное течение заболевания	Неблагоприятное течение заболевания	
ФВ, нг/мл	X1	0,1774	0,2549	0,000065
ИМТ, кг/м ²	X2	1,7920	2,0383	0,011659
ОИ	X3	0,1956	0,1177	0,062030
Возраст, лет	X4	0,9073	1,0253	0,018812
Атеросклероз БЦА	X5	-8,0674	-10,5684	0,037629
Нарушение углеводного обмена	X6	-3,8153	-4,5914	0,200845
Константа		-51,9550	-70,3092	

стическая модель определения индивидуального риска развития повторных ССО. Для этого необходимо решить два уравнения и сравнить полученные результаты. Подставляя в уравнение значения признаков, выявленных у конкретного больного, можно рассчитать его индивидуальные риски: Y1 — благоприятного течения заболевания, Y2 — неблагоприятного течения, с повторными ССО.

$$Y1 = -51,9 + 0,2 \cdot X1 + 1,8 \cdot X2 + 0,2 \cdot X3 + 0,9 \cdot X4 - 8,1 \cdot X5 - 3,8 \cdot X6;$$

$$Y2 = -70,3 + 0,2 \cdot X1 + 2,0 \cdot X2 + 0,1 \cdot X3 + 1,0 \cdot X4 - 10,6 \cdot X5 - 4,6 \cdot X6,$$

где X1 — уровень ФВ (нг/мл), X2 — ИМТ (кг/м²), X3 — показатель ОИ, X4 — возраст (лет), X5 — наличие доказанного атеросклероза БЦА (0 — нет, 1 — есть), X6 — наличие нарушений углеводного обмена (0 — нет, 1 — НТГ, 2 — СД 2 типа).

Если рассчитанное значение Y1 > Y2, обследуемого следует отнести в группу высокого риска повторных сердечно-сосудистых событий в течение 2 лет после перенесенного ОКС. В случае, если значение Y2 выше, чем Y1 (Y1 < Y2), то следует предполагать, что у данного пациента течение ИБС благоприятное, без риска развития повторных ССО в течение 2 лет после перенесенного ОКС.

Статистическая значимость модели оказалась достоверной (p < 0,001). Классификационная способность модели определялась по данным исследуемой выборки и продемонстрировала высокий

процент совпадения результатов прогноза с результатами наблюдения — 92,5 % (см. табл. 4). Более высокую прогностическую способность модель демонстрировала в отношении группы обследуемых с низкой вероятностью повторных СС событий (98,5 % совпадений), более низкую — у пациентов с неблагоприятным течением ИБС (61,5 % совпадений). При этом самый высокий уровень значимости в прогнозировании риска в данной модели имел уровень ФВ (p < 0,0001). Полученная таким образом модель может быть использована для определения индивидуального риска развития повторных ССО у пациентов с ранним коронарным атеросклерозом с учетом данных о возрасте пациента, результатах лабораторного и инструментального обследования, включая определение уровня ФВ.

Обсуждение

Несмотря на очевидную роль ФВ в сосудисто-тромбоцитарном взаимодействии и развитии эндотелиальной дисфункции, до сих пор нет единого мнения в отношении значимости повышения его уровня как дополнительного фактора сердечно-сосудистого риска и маркера неблагоприятного течения заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Большинство исследователей склоняется к тому, что повышение уровня ФВ у здоровых людей не позволяет прогнозировать риск развития коронарных событий, в отличие от установленных «традиционных» факторов риска. Так, в опубликованном еще в 1997 году исследовании ARIC

Таблица 4. Классификационная таблица по разработанной модели прогноза течения заболевания и оценка точности прогноза**Table 4. Classification table for the developed model for predicting the course of the disease and assessing the accuracy of the forecast**

Результаты наблюдения	Результаты прогноза	
	Благоприятное течение	Неблагоприятное течение
Благоприятное течение	66	1
Неблагоприятное течение	5	8
Всего	71	9

(the Atherosclerosis Risk in Communities), в котором приняли участие 14 477 взрослых без симптомов ИБС в возрасте от 45 до 64 лет, оценивались наличие факторов риска заболевания и несколько показателей плазменного гемостаза [6]. Авторы высказали предположение, что ряд общепринятых факторов риска ИБС: курение, гипертония, диабет и гиподинамия, могут оказывать свое воздействие на развитие заболевания опосредованно, через повышение уровня фибриногена плазмы, фактора VIII, а также ФВ. Самой важной причиной ослабления ассоциации ФВ с риском развития ИБС было наличие СД. Исследователи показали также, что высокие уровни фибриногена плазмы, фактора VIII, ФВ и уровня лейкоцитов были связаны с увеличением общей смертности. В отличие от приведенного исследования, в нашей работе мы изучали связь гиперпродукции ФВ с другими факторами сердечно-сосудистого риска и степенью коронарной обструкции у пациентов с ранним развитием клинически значимого коронарного атеросклероза, в большинстве случаев — после перенесенного ОКС. При этом связи между уровнем ФВ и наличием таких факторов риска, как гипертония, курение, отягощенная по ИБС наследственность, мы не выявили. С другой стороны, весьма существенной представляется обнаруженная нами связь между величиной ФВ и ОИ: этот показатель у пациентов с повышенным уровнем ФВ был существенно выше, чем у лиц с уровнем ФВ, находящимся в пределах нормальных значений. При этом в разработанной нами на основе метода многомерного математического моделирования прогностической модели определения индивидуального риска развития повторных ССО величина ФВ имела самый высокий уровень значимости. Исходя из этого мы предполагаем, что ФВ может играть роль дополнительного риск-фактора раз-

вития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ранним дебютом ИБС. В то же время, учитывая небольшое количество пациентов, их значительную разнородность, а также минимальное количество конечных точек, необходимо проведение дополнительных, более масштабных исследований для исключения случайного характера выявленных нами взаимосвязей.

В литературе представлены несколько работ, посвященных изучению динамики изменений содержания ФВ у больных ИБС во время ОКС. Так, Xia Wang и соавторы опубликовали в 2017 году крупный метаанализ, включающий результаты 11 исследований, выполненных у 519 больных с ОИМ и 466 пациентов контрольной группы [7]. Авторы показали, что уровень ФВ был значительно выше у пациентов с ОИМ по сравнению со здоровыми добровольцами или пациентами без ОКС. В представленном метаанализе у большинства пациентов уровень ФВ снижался до нормы в течение 7 суток после ОКС. Таким образом, повышение ФВ было однозначно вызвано острой реакцией системы гемостаза на само событие и проводимую терапию и может рассматриваться в качестве дополнительного маркера острого повреждения миокарда. Содержание ФВ в плазме больных в остром периоде ИМ изучали также В. Yan и коллеги (2020), продемонстрировавшие высокодостоверную связь уровня ФВ с выраженностью поражения коронарных артерий. Авторы делают вывод о том, что скрининг ФВ во время ОИМ может иметь прогностическое значение с точки зрения тяжести коронарного стеноза [8]. В нашей работе мы также отметили более высокие показатели ОИ у пациентов с повышенным уровнем ФВ. Однако, в отличие от приведенных исследований, мы оценивали уровень ФВ спустя 30 и более суток после ОКС, что отражает не острые изменения этого показателя, а, скорее, присущее каждому

пациенту индивидуальное значение. Именно такой подход представляется нам более целесообразным для оценки вероятного прогностического значения повышенного уровня ФВ. При этом лишь у 13 из 80 пациентов отмечен нормальный уровень ФВ, а последующее проспективное наблюдение показало, что у пациентов с повторными ишемическими событиями уровень ФВ был достоверно выше, чем у лиц с относительно благоприятным течением коронарного атеросклероза.

Сходные результаты приводят I. Fuchs и коллеги (2006). Авторы публикации наблюдали 208 пациентов с ОКС в среднем в течение 28 месяцев, оценивая функциональную активность тромбоцитов и анализируя факторы, влияющие на них [9]. Оказалось, что концентрация ФВ в плазме крови была значительно выше у пациентов с рецидивирующим ОКС, по сравнению с теми, у кого повторных острых коронарных эпизодов не было. Из общепринятых факторов риска только частота СД у пациентов с повторными событиями была выше, хотя мы не зарегистрировали зависимости повышенного уровня ФВ от наличия у больных нарушений углеводного обмена. Вероятно, это обусловлено тем, что таких пациентов в нашей выборке было немного: 10 пациентов с СД 2 типа и 7 — с нарушенной толерантностью к углеводам. В то же время, несмотря на небольшой объем выборки, нам удалось проследить связь повышенного уровня ФВ с другими метаболическими нарушениями, то есть более высоким ИМТ и содержанием ТГ. Не исключено, что выявленная ассоциация обусловлена влиянием инсулинорезистентности. Выполненный в период с января 1991 года по июнь 1995 года кросс-секционный анализ Фрамингемского исследования потомства «the Framingham offspring study», в который были включены 1331 мужчина и 1631 женщина в возрасте от 26 до 82 лет без диагностированного диабета или ССЗ, также продемонстрировал повышение уровня ФВ при синдроме инсулинорезистентности, хотя еще более значимая ассоциация наблюдалась между инсулинорезистентностью и другими показателями коагуляции: ингибитором активатора плазминогена-1 и фибриногеном [10].

В обзорной статье U. M. Vischer (2006) подчеркивается тот факт, что уровень ФВ в плазме детерминирован генетически, но может изменяться под влиянием таких факторов, как старение, нарушение выработки оксида азота, воспаление, выработка свободных радикалов и диабет [3]. Выявленная нами взаимосвязь между уровнем ФВ и степенью коронарной обструкции прослеживается также и в других исследованиях, посвященных изучению

данного маркера у пациентов с ИБС с использованием современных методов оценки выраженности атеросклеротических изменений. Так, Y. Kato и соавторы (2018) исследовали связь между уровнем ФВ и состоянием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, оцененных с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования, у 91 пациента с ИБС, получавшего статины [11]. Уровень ФВ положительно коррелировал со степенью поражения, выраженной в процентах объема атеромы (PAV), в то время как возраст, мужской пол, ИМТ, наличие АГ, СД, курение, уровни ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, мочевого кислоты, вч-СРБ и скорость клубочковой фильтрации на этот показатель не влияли. С помощью многофакторного пошагового регрессионного анализа было показано, что более высокие уровни ФВ независимо связаны с увеличением PAV. Авторы делают вывод о том, что высокий уровень ФВ может быть маркером остаточного сердечно-сосудистого риска у пациентов с низким уровнем ХС ЛПНП на фоне терапии статинами, при этом положительная связь между уровнями ФВ и степенью атеросклеротического поражения коронарного русла не зависела ни от уровней ХС ЛПНП, ни от наличия традиционных факторов риска.

Все пациенты, включенные в наше исследование, получали терапию статинами. Однако целевой уровень ХС ЛПНП на момент включения в исследование у подавляющего большинства пациентов достигнут не был, менее половины больных получали высокоинтенсивную статинотерапию. Это тем более существенно, что в литературе есть указания на то, что низкоинтенсивная терапия статинами не оказывает влияния на уровень ФВ, но значительный эффект наблюдается при применении именно высокоинтенсивной гиполипидемической терапии. Так, A. Sahebkar и соавторы (2016) опубликовали метаанализ 21 рандомизированного контролируемого исследования, целью которого была оценка влияния терапии статинами на содержание ФВ [12]. Было установлено значительное снижение уровня ФВ в плазме на фоне терапии статинами, наибольший эффект наблюдался при продолжительности лечения ≥ 12 недель и использовании высоких доз препаратов. В связи с этим, крайне важным представляется оптимизация гиполипидемической терапии, особенно при раннем развитии клинически значимого атеросклероза, тем более — при выявлении у пациентов высокого уровня ФВ. Вероятно, было бы целесообразно отнести таких пациентов к категории экстремального риска, и в качестве цели липидснижающей терапии ориентироваться на достижение уровня ХС ЛПНП

< 1,0 ммоль/л. Оправданным в этом случае было бы применение не только высоких и максимальных доз статинов, но и комбинированной терапии с использованием эзетимиба и ингибиторов PCSK-9.

В настоящее время разработаны и проходят апробацию ряд лекарственных препаратов, непосредственно влияющих на уровень ФВ. В нескольких доклинических исследованиях установлено, что моноклональные антитела против ФВ и другие инновационные средства оказывали мощное антитромботическое действие [13]. Для оценки же эффективности и безопасности использования этих препаратов у пациентов с коронарным атеросклерозом необходимы рандомизированные клинические исследования. Безусловно, профилактику тромботических осложнений у пациентов, перенесших ОКС, невозможно представить без активной антитромботической терапии. Общепринятой практикой является проведение двойной ААТ в течение 12 месяцев после перенесенного ОКС. В последние годы были опубликованы результаты ряда исследований, подтверждающих целесообразность пролонгирования двойной ААТ и на более длительный срок. Так, авторы исследования PEGASUS продемонстрировали снижение риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 15–16 % у стабильных пациентов, получавших тикагрелор в дозах 90 или 60 мг 2 раза в день до 3 лет после перенесенного ОИМ [14]. Еще более перспективным может быть использование низких доз антикоагулянтов у больных, перенесших ОКС, как было показано в исследовании COMPASS. После среднего периода наблюдения в 23 месяца было отмечено, что ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК значительно улучшил комбинированный показатель, включавший сердечно-сосудистую смерть, ОИМ и инсульт, по сравнению с монотерапией АСК у пациентов со стабильной ИБС [15]. В нашем исследовании пациенты не получали антикоагулянты, а применение двойной ААТ ограничивалось 12 месяцами, и мы можем только предполагать, что такая тактика предотвращения развития ССО могла бы быть оправдана у пациентов с повышенным уровнем ФВ.

Ограничения исследования

1. Полученные результаты не могут отражать гендерные различия в уровне ФВ, поскольку процент женщин в случайной выборке был незначительным.

2. Однократное определение уровня ФВ не позволяет судить об изменении этого показателя в динамике развития заболевания.

3. Небольшой объем выборки и ее крайняя неоднородность в отношении проводимой гиполипид-

емической и антиромботической терапии не позволяют сделать обоснованных выводов о влиянии терапии на прогноз. В связи с этим не могут быть даны взвешенные, не носящие спекулятивный характер рекомендации по дифференцированному использованию статинов, антиагрегантов и антикоагулянтов, с учетом уровня ФВ.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что повышенный уровень ФВ в плазме крови может выступать одним из дополнительных факторов риска развития повторных ССО у пациентов с ранними проявлениями ИБС. Исследование уровня ФВ у отдельных категорий больных может быть полезным для оптимизации липидснижающей терапии, а также оценки ожидаемой пользы более активного использования антиромботических средств.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Wu MD, Atkinson TM, Lindner JR. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *Blood*. 2017; 129(11):1415–1419. DOI: 10.1182/blood-2016-07-692673.
2. Paulinska P, Spiel A, Jilma B. Role of von Willebrand factor in vascular disease. *Hamostaseologie*. 2009; 29(1):32–38.
3. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(6):1186–1193.
4. Fitzgibbon GM, Burggraf GW, Groves TD et al. A double Master's two-step test: clinical, angiographic and hemodynamic correlations. *Ann Intern Med*. 1971; 74(4):509–517. DOI: 10.7326/0003-4819-74-4-509.
5. Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. 7 review. 2017; 1(38):7–34. In Russian [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. 7 пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 1(38):7–34].
6. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997; 96(4):1102–1108. DOI: 10.1161/01.cir.96.4.1102.
7. Wang X, Zhao J, Zhang Y, et al. Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(52):90371–90379. DOI: 10.18632/oncotarget.20091.
8. Yan B, Wang Q, Du W, et al. Elevated Plasma von Willebrand Factor Antigen and Activity Levels Are Associated With the Severity of Coronary Stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26:1076029619900552. DOI: 10.1177/1076029619900552.

9. Fuchs I, Frossard M, Spiel A, et al. Platelet function in patients with acute coronary syndrome (ACS) predicts recurrent ACS. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(12):2547–2552. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02239.x.

10. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA.* 2000; 283(2):221–228. DOI: 10.1001/jama.283.2.221.

11. Kato Y, Iwata A, Futami M, et al. Impact of von Willebrand factor on coronary plaque burden in coronary artery disease patients treated with statins. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(17):e0589. DOI: 10.1097/MD.00000000000010589.

12. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. The impact of statin therapy on plasma levels of von Willebrand factor antigen. Systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Thromb Haemost.* 2016; 115(3):520–532. DOI: 10.1160/TH15-08-0620.

13. Zhang L, Su J, Shen F, et al. A novel monoclonal antibody against the von Willebrand Factor A2 domain reduces its cleavage by ADAMTS13. *J Hematol Oncol.* 2017; 10(1):42. DOI: 10.1186/s13045-017-0407-1.

14. Dellborg M, Bonaca MP, Storey RF, et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019; 5(4):200–206. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz020.

15. Gradoli J, Vidal V, Brady AJ, et al. Anticoagulation in Patients with Ischaemic Heart Disease and Peripheral Arterial Disease: Clinical Implications of COMPASS Study. *Eur Cardiol.* 2018; 13(2):115–118. DOI: 10.15420/ecr.2018.12.2.

Информация об авторах:

Алексеева Ирина Валерьевна, заведующий диагностическим центром Центра сердечной медицины «Черная речка»;

Васина Любовь Васильевна, д.м.н., заведующий кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Баранова Елена Владимировна, кардиолог центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «Северо-Западный научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова» ФМБА;

Музалевская Мария Вячеславовна, кардиолог-консультант центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова» ФМБА;

Григорьев Степан Григорьевич, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник ВМА им. С. М. Кирова; старший научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА;

Уразильдеева Сорейя Асафовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела атеросклероза научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета СПбГУ; руководитель центра клинической липидологии Центра сердечной медицины «Черная речка»; кардиолог-консультант центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова» ФМБА.

Author information:

Irina V. Alekseeva, Head of the diagnostic center, Heart Medicine Center “Chernaya Rechka”;

Lyubov V. Vasina, MD, Head of the Department of Biological Chemistry of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University;

Elena V. Baranova, cardiologist, Center of atherosclerosis and lipid disorders, Northwest District Scientific and Clinical Center named after L. G. Sokolov;

Maria V. Muzalevskaya, cardiologist-consultant of the Center for Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders, L. G. Sokolov Northwest District Scientific and Clinical Center;

Stepan G. Grigoriev, MD, professor, Senior Researcher at the Kirov Military Medical Academy, Senior Researcher, Children’s Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency;

Soreya A. Urazilideeva, MD, leading researcher of the Department of Atherosclerosis, Scientific-Clinical and Educational Center “Cardiology”, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; head of the Center for Clinical Lipidology, Center of Cardiac Medicine “Chernaya Rechka”; cardiologist consultant, Center for Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders, L. G. Sokolov Northwest District Scientific and Clinical Center.