

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОПРОСЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА
ОБЗОР МАТЕРИАЛОВ 84-ГО КОНГРЕССА ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА АТЕРОСКЛЕРОЗА****Д.Е. Иваношук, Е.В. Шахтшнейдер***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины***АННОТАЦИЯ**

С 28 мая по 1 июня 2016 года состоялся 84-й ежегодный конгресс Европейского общества Атеросклероза (EAS). В программе конгресса обсуждались новейшие данные научных и клинических исследований. Основными темами обсуждения стали вопросы исследований в области ангиогенеза и сосудистого метаболизма, семейной гиперхолестеринемии, ожирения, влияния образа жизни на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, персонализированная медицина.

Обзор подготовлен по материалам 84 конгресса EAS 2016 и сайта <http://www.eas2016.kenes.com/>.

Ключевые слова: атеросклероз, метаболизм липидов, семейная гиперхолестеринемия, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания

С 28 мая по 1 июня 2016 года состоялся 84-й ежегодный конгресс Европейского общества Атеросклероза (EAS). Участниками конгресса стали более 2000 человек. В своем приветственном обращении к делегатам, президент EAS профессор Alberico Catapano (University of Milan, Italy) сделал обзор многочисленных начинаний общества, которые помогают поддерживать проекты в области образования, научных исследований и пропаганды новых знаний. Они включают в себя сотрудничество с целевой группой по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (Sixth Joint Task Force 2016) и Европейской федерацией клинической химии и лабораторной медицины (EFLM), которая рекомендует использовать постпрандиальный уровень липидов сыворотки для оценки липидного профиля [1,2, 3]. В ближайшем будущем ожидается обновление руководства Европейского общества Кардиологии и Европейского общества Атеросклероза по контролю дислипидемии. EAS является участником исследований семейной гиперхолестеринемии совместно с FH Studies Collaboration registry studies, под управлением профессора Kausik Ray (Imperial College London, UK). Еще одним ключевым приоритетом EAS является поддержка молодых исследователей.

В своем выступлении, президент Международного общества Атеросклероза (IAS), профессор Yuji Matsuzawa (Sumitomo Hospital, Japan) подчеркнул основополагающее направление работы EAS и IAS: изучение сердечно-сосудистых заболеваний, которые продолжают быть основной причиной смерти и инвалидности во всем мире.

Программа конгресса открывалась лекцией профессора Peter Carmeliet (Katholieke Universiteit Leuven, Belgium). Профессор P. Carmeliet стал обладателем премии им. Н.Н. Аничкова 2016 года за исследования в области ангиогенеза и сосудистого метаболизма. В основном, на протяжении всей взрослой жизни кровеносные сосуды находятся в состоянии покоя, но они способны быстро формировать новую сосудистую сеть в ответ на травму или патологическое состояние, например, при онкологических заболеваниях. В процессе ангиогенеза ключевую роль играют клетки эндотелия. Традиционный подход состоит в изучении ростовых факторов и других проангиогенных медиаторов, которые избыточно секретируются при росте опухоли. Известны основные механизмы, которые регулируют васкуляризацию ткани, но успех в лечении затруднен из-за недостаточной эффективности проводимой терапии и резистент-

Динара Евгеньевна Иваношук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, тел./факс (383) 264-25-16, dinara2084@mail.ru

Шахтшнейдер Елена Владимировна, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», к.м.н., адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, тел./факс (383) 264-25-16, 2117409@mail.ru

ности опухоли к лечению. Профессор P. Carmeliet представил другой подход, в основе которого лежит дезадаптация метаболизма эндотелиальной клетки, приводящая к эндотелиальной дисфункции, избыточному ангиогенезу и дезорганизации сосудов. Исследования показали, что эндотелиальные клетки зависят от процесса гликолиза, одного из основных метаболических путей, который преобразует глюкозу в пируват для производства АТФ, дополнительно усиливаясь в ангиогенных эндотелиальных клетках. Ключевым показателем процесса ангиогенеза является гликолитический регулятор PFKFB3 (6-фосфофрукто-2-киназа / фруктозо-2,6-бисфосфатаза-3). Фармакологическая блокада PFKFB3 вызывает временную частичную редукцию гликолиза и снижает патологическое развитие кровеносных сосудов с минимальным системным воздействием. Эти новые открытия указывают на сдвиг парадигмы в антиангиогенной терапии от ангиогенных факторов, к сосудистому метаболизму. Это не только потенциально применимо для терапии онкологических заболеваний, но и, с учетом роли ангиогенеза в патогенезе атеросклероза, предполагает новые подходы в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. На данный момент открытым остается вопрос, является ли важной стратегией изучение роли PFKFB3 в развитии атеросклероза.

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

В рамках конгресса значительное внимание было уделено семейной гиперхолестеринемии (СГХ). Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии является редким заболеванием, характеризующимся значительным повышением уровня липопротеинов низкой плотности, ускоренным развитием атеросклероза и чрезвычайно высоким риском развития коронарных нарушений в молодом возрасте. Пациенты могут быть настоящими гомозиготами, с мутантными аллелями в двух копиях гена, либо, что бывает чаще, носителями комбинации различных мутаций одного гена, либо двойные гетерозиготы с мутациями в разных генах, ассоциированных с функционированием рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛНП)[4].

Основное лечение состоит в сочетании статинов с липопротеиновым аферезом [4]. Тем не менее, даже с дополнительным лечением, которое включает применение эволокумаба, ломитапида и мипомерсена (только в США), пациентам редко удается достичь нормальных значений ЛНП, сокращая их среднюю продолжительность жизни и снижая качество жизни.

В доказательство концепции исследования эвинакумаба (REGN1500), человеческих моноклональных антител к ангиопоэтин-подобному белку (ANGPTL3), получено значительное снижение уровня холестерина ЛНП у четырех пациентов с гомози-

готной СГХ. По словам профессора Daniel Gaudet (University of Montreal, Canada): «Мы на пороге новой эры исследований гомозиготной FH, с новыми терапевтическими подходами, основывающимися на понимании генетики». Как и в случае с PCSK9, разработка новых моноклональных антител, действующих на ANGPTL3, была обусловлена исследованием родословных семей. В изучаемых семьях было показано, что люди с мутацией «потерей функции» ANGPTL3 имели более низкие уровни холестерина ЛНП. Белок ANGPTL3 экспрессируется, в основном, в печени и играет ключевую роль в метаболизме липопротеинов. Механизм действия ANGPTL3 полностью не изучен, но известно, что он действует как ингибитор липазы липопротеинов и эндотелиальной липазы, а также способствует поглощению циркулирующих липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) в белой жировой ткани [5]. Генетические исследования показали, что носители одной мутации ведущей к потере функции ANGPTL3 имеют пониженный уровень холестерина; у носителей двух мутаций, ведущих к потере функции, не только снижен уровень холестерина более, чем на 50%, но и более, чем на 75% снижен уровень триглицеридов в плазме крови по сравнению с носителями дикого типа [6, 7]. Изучение животных моделей, дефицитных по ANGPTL3, показало, что ингибирование белка моноклональными антителами эвинакумаба снижало липиды крови [8], на основании этого явления было выдвинуто предположение, что аналогичный эффект можно ожидать у пациентов, с гомозиготной формой СГХ.

Профессором D. Gaudet были представлены первоначальные результаты по четырем пациентам с гомозиготной СГХ, включенным в открытое исследование II фазы эвинакумаба [9]. Исходно все пациенты получали 250 мг эвинакумаба подкожно. На второй неделе — 15 мг/кг внутривенно и два пациента получали однократную дозу 450 мг подкожно на 12, 13, 14 и 15 неделях. К концу 16 недели был закончен 10-недельный период наблюдений. Пациенты, прошедшие аферез за 4 недели до начала исследований не включались в исследование. Все пациенты принимали максимальное количество статинов и эзетимиб, и один пациент также получал 20 мг ломитапида ежедневно. Базовые значения холестерина ЛНП составили от 4,0 до 13,4 ммоль/л (среднее 8,6 ммоль/л); уровень липопротеина(а) от 121 до 395 ммоль/л (среднее значение 222,5 ммоль/л). Среднее снижение уровня холестерина ЛНП на 4 неделе составило 54,8% (25-90%), абсолютное снижение 4,5 ммоль/л (от 0,4 до 10,1 ммоль/л). Половина пациентов достигала уровня холестерина ЛНП менее 2,5 ммоль/л. Один пациент, принимающий статины, эзетимиб и ломитапид (начальный уровень холестерина ЛНП 21,3 ммоль/л) имел 90% снижение холестерина ЛНП. В последую-

щие 6 месяцев после внутривенной инъекции эвинакумаба значения холестерина ЛНП у него составляли 1,8 ммоль/л. Несмотря на то, что пациентов было небольшое количество, показана хорошая переносимость лечения. В заключении, профессор D. Gaudet сообщил, что применение эвинакумаба может быть перспективным у пациентов с гомозиготной СГХ.

Результаты другого исследования оказались, возможно, менее обещающими [10]. Это исследование тестировало MBX-8025, агонист PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist), который показал снижение холестерина ЛНП, как у пациентов со смешанной дислипидемией, так и на гомозиготной животной модели. В этом 12-недельном открытом исследовании, увеличение дозы проводили ежемесячно (MBX-8025: 50, 100, и 200 мг перорально, ежедневно). В исследовании участвовали 13 взрослых пациентов с генетически подтвержденной гомозиготной формой СГХ (начальный уровень холестерина ЛНП 9,5 ммоль/л, от 7,1 до 13,5 ммоль/л). Все пациенты принимали максимальную дозу статинов и эзетимиба и девять пациентов также проходили аферез (либо еженедельно, либо каждые 2 недели). У большинства пациентов (n=9), уровень холестерина ЛНП снижался менее, чем на 30%. Это меньше, чем наблюдается при приеме ингибитора PCSK9 – эволокумаба [11]. Кроме того, наблюдалось неожиданное повышение циркулирующего уровня PCSK9. Исследователи предположили, что тестирование MBX-8025 в комбинации с эволокумабом в последующих исследованиях приведет к снижению PCSK9.

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение и ассоциированные с ним осложнения, такие как диабет и жировая болезнь печени, представляют собой проблему глобального масштаба. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения количество случаев с 1980 года увеличилось до 2 миллиардов взрослых с избыточной массой тела и более 600 миллионов с ожирением [13]. Данные статистики по детскому ожирению еще более тревожные, 42 миллиона детей в возрасте до 5 лет имеют ожирение или избыточную массу тела (данные 2013 года) [13]. Можно ли предотвратить ожирение и использовать новые идеи биологии липидов для его лечения — вопросы, которые обсуждались на сессии Joint International Chair on Cardiometabolic Risk (ICCR) и пленарной сессии EAS.

Профессор Rudolf Zechner (Institute of Molecular Biosciences, University of Graz, Austria) представил данные о липолизе. В частности, может ли жировая липаза триглицеридов (ATGL), представлять собой потенциальную мишень для лечения метаболических заболеваний. Существует ряд доказательств в поддержку данного подхода. Изучение животных моделей показало, что ATGL-нокаут мыши имеют

значительно меньше жировой ткани, являются очень чувствительными к инсулину на диете с высоким содержанием жира, обладают сниженным липогенезом в белой жировой ткани. У человека повышенный липолиз наблюдается при онкологических состояниях, сопровождающихся кахексией, дефицит ATGL ассоциирован с тяжелым стеатозом миокарда и кардиомиопатией [14]. Профессор R. Zechner описал последние результаты исследования на мышах атглистатина (Atglistatin), конкурентоспособного обратимого ингибитора ATGL. Мыши, получавшие атглистатин, были устойчивы к ожирению при диете содержащей высокое количество жиров. У них наблюдалось снижение синтеза липидов, уменьшение размера адипоцитов и воспаление белой жировой ткани, а также повышалась чувствительность к инсулину. У мышей, получающих атглистатин, при диете содержащей высокое количество жиров не развивалась жировая болезнь печени и стеатоз миокарда. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что липолиз потенциально может рассматриваться как мишень для лечения ожирения, несмотря на то, что потребуются много дополнительных исследований до внедрения этого подхода в клинику.

Профессором Jörg Heeren (University Medical Center Hamburg Eppendorf) обсуждалась возможность направленного изменения белой жировой ткани на бурую жировую ткань. Бурая жировая ткань является термогенной. Эта способность, как известно, стимулируется холодовым воздействием и бета-3-агонистами [15]. С возрастом и увеличением белой жировой ткани в организме пропорционально снижается термогенный потенциал бурой жировой ткани. Исследования на мышах показало, что термогенные ткани могут также контролировать уровень глюкозы в плазме крови и метаболизм триглицеридов, а также корректировать гиперлипидемию у мышей дефицитных по APOA5. Активация бурой жировой ткани связана с повышенным поглощением и усвоением триглицерид-богатых липопротеинов, повышенным поглощением холестерина, стимуляцией секреции инсулина, стимулированием синтеза желчных кислот, а также потенциально благоприятным эффектом воздействия на кишечный микробиом. Более глубокое понимание основных механизмов, которые регулируют функции бурой жировой ткани в организме человека, может открывать новые терапевтические возможности для снижения веса, снижения резистентности к инсулину, контролю гиперлипидемии и общему улучшению метаболического здоровья.

Выступление профессора David Mangelsdorf (University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA) было посвящено исследованиям фактора роста фибробластов-21 (FGF21). Это эндокринный ростовой фактор, который открывает интересные терапевтические возможности. Помимо установлен-

ной роли в регуляции энергетического гомеостаза, новые данные свидетельствуют о том, что FGF21 может опосредованно обладать центральным действием, влияющим на потребление питательных веществ, а также предпочтение сладкой пищи и алкоголя. В мета-анализе полногеномного популяционного исследования локус FGF21 был ассоциирован с употреблением углеводов и жиров, на основе этого было выдвинуто предположение о влиянии FGF21 на вкусовые предпочтения [16]. Кроме того, есть данные по изучению модельных животных, установившие, что введение FGF21 снижает предпочтение в употреблении сладкого и алкоголя через механизм, действующий на FGF21 и ко-рецептор β -Klotho в центральной нервной системе и уменьшающий концентрацию дофамина в центральном ядре [17]. Учитывая, что у человека FGF21 может играть роль в системе вознаграждения, регулирование гормонального баланса в направлении печень-мозг может давать потенциальные терапевтические возможности для контроля метаболического здоровья.

ОБРАЗ ЖИЗНИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В то время как поиск новых целей для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) имеет четко определённую роль, в сессии Объединенного ICCR—EAS, профессор Jean Pierre Després (Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, and Université Laval, Québec, Canada) акцентировал приоритет образа жизни. «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями является дорогостоящей и малоэффективной. Нам нужно переориентироваться на изучение образа жизни». Следует отметить четыре распространенных фактора риска — курение, чрезмерное употребление алкоголя, плохое питание и отсутствие физической активности — ассоциированных с кластером четырех патологий: ССЗ, онкологических, хронических заболеваний легких и диабета, на долю которых приходится до 80% смертей от неинфекционных заболеваний [18]. Было показано, что образ жизни без физической активности (сидячий образ жизни) вызывает больше смертей, чем курение [19]. Учитывая это, внимание должно быть направлено на профилактику ожирения и кардиометаболических заболеваний.

Актуальной темой на данный момент является изучение неалкогольной жировой болезни печени, распространенность которой увеличивается, особенно на Ближнем Востоке и в Азии. Профессор Marja-Riitta Taskinen (Cardiovascular Research Group, Heart and Lung Centre, at Helsinki University Central Hospital, Finland) сделала краткий обзор патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Основной особенностью этого заболевания является усиление липогенеза. Важно отметить, что неалкогольная жи-

ровая болезнь печени ассоциирована со множеством сопутствующих сердечно-сосудистых патологий, в том числе ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, склерозом аортального клапана и фибрилляцией предсердий.

Жировая дистрофия миокарда характеризуется накоплением жира в кардиомиоцитах и в полостях эпикарда и перикарда, приводя к сердечной дисфункции и, в конечном итоге, сердечной недостаточности. «Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени», прокомментировал профессор Marja-Riitta Taskinen. Ряд предполагаемых механизмов связывают неалкогольную жировую болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания, в том числе, включающие резистентность к инсулину и дислипидемию, атерогенную дислипидемию, воспаление, окислительный стресс и гиперкоагуляцию. Дальнейшие исследования механизмов, связывающих неалкогольную жировую болезнь печени, сахарный диабет 2 типа и ССЗ, является неотложной задачей с учетом продолжающейся пандемии кардиометаболических заболеваний.

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ССЗ

Президент EAS, профессор Alberico Catapano (University of Milan, Italy) сделал обзор нового материала, опубликованного в шестом руководстве по сердечно-сосудистым заболеваниям и профилактике в клинической практике Европейского сообщества Кардиологии и Европейского общества Атеросклероза [20] на специальной сессии конгресса. Он акцентировал внимание на ключевых областях, включая оценку сердечно-сосудистых факторов риска, рекомендации по контролю липидов, а также стратегии вмешательства.

Проводить оценку риска развития ССЗ рекомендуется у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по ранним случаям сердечно-сосудистых заболеваний или наличием основных факторов риска ССЗ. Эта оценка должна повторяться каждый пять лет и чаще у тех, у кого при наличии факторов риска очень высока вероятность развития заболеваний. Систематическая оценка риска проводится у мужчин в возрасте старше 40 лет и женщин в возрасте старше 50 лет или у женщин в постменопаузе при наличии определенных факторов риска. Глобальная оценка риска базируется на SCORE, основанном на 10-летней шкале риска фатальных сердечно-сосудистых заболеваний, в зависимости от возраста, пола, курения, систолического давления и уровня общего холестерина. Кроме того, адаптированная шкала риска SCORE может дополнительно применяться у молодых людей из группы риска.

Большая часть дискуссии была сфокусирована на липидном обмене. В то время как целевые уров-

ни ХС-ЛНП остаются неизменными, альтернативная цель их коррекции усовершенствована и состоит в сокращении по крайней мере на 50% от исходного уровня ХС-ЛНП для пациентов группы риска и пациентов группы очень высокого риска. Это может быть применено к группе пациентов очень высокого риска, у которых базовый уровень ХС-ЛНП колеблется в пределах от 1,8 до 3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл) и к группам пациентов с высоким риском с базовым уровнем ХС-ЛНП от 2,6 до 5,1 ммоль/л (100-200 мг/дл). В то время как ESC и EAS признали, что уровень триглицеридов натощак больше 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, до сих пор нет альтернативных целей для коррекции уровня триглицеридов. Низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности — менее 1,0 ммоль/л или 40 мг/дл у мужчин и менее 1,2 ммоль/л или 45 мг/дл у женщин — известный фактор сердечно-сосудистого риска, но для него также не существует достаточных доказательств достижения определенных целевых значений с целью коррекции риска ССЗ.

При оценке риска сердечно-сосудистых событий рекомендовано учитывать следующие параметры: степень кальциноза коронарных артерий, наличие атеросклеротических бляшек путем сканирования сонных артерий и лодыжечно-плечевой индекс. Скрининг толщины комплекса интима-медиа не рекомендуется для оценки риска сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, руководствуясь основными принципами Sixth Joint Task Force:

- диета лежит в основе профилактики сердечно-сосудистых заболеваний;
- советы по изменению образа жизни рекомендованы даже людям из группы очень низкого риска (SCORE <1%), значение LDL-C levels <2.6 mmol/L или 100 mg/dL;
- для контроля уровня липидов, статины остаются препаратами первого выбора при лечении повышенного уровня ХС-ЛНП;
- у пациентов с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых событий, которые требуют дальнейшего снижения ХС-ЛНП для достижения целевых значений, эзетимиб является препаратом выбора для лечения в комбинации со статинами.

Что касается новых методов лечения, продолжаются клинические испытания новых ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизинкксин 9 типа (PCSK9), снижающих ХС-ЛНП до 60%. Признано, что необходимо получить окончательные результаты текущих исследований, прежде чем рекомендовать препараты к использованию в клинической практике. Обновления рекомендаций ESC и EAS 2011 г [21] будут приняты на Конгрессе ESC в Риме в 2016 г.

ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА И ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Несмотря на то, что в первую очередь этот подход используется в области онкологии, было рассмотрено применение персонализированного подхода к кардиометаболическим заболеваниям. В докладе Karsten Suhre (Weill Cornell Medicine, Qatar) обсуждалось развитие технологий метаболомики, которые сочетают в себе генетическую и функциональную информацию. С 2008 года, когда было опубликовано первое исследование, сочетающий в себе и генотипирование, и метаболические характеристики [22], эта область активно развивалась. Недавние исследования показали генотип-ассоциированные различия в метаболическом ответе на лечение ингибитором ангиотензин превращающего фермента, что может объяснить генотип-зависимые побочные эффекты лечения [23]. В 2014 году был опубликован «атлас» 145 метаболических профилей, подвергающихся влиянию в зависимости от генотипа, для исследования эффектов отдельных генетических вариантов на сотни метаболитов одновременно [24]. Это открыло возможность использования рациональной метаболической инженерии в качестве инструмента для целенаправленного вмешательства в метаболизм человека, а также использование "омик" подходов в наблюдении за состоянием здоровья. Профессор Matthias H. Tschöp (Helmholtz Diabetes Center & Technische Universität München, Munich, Germany) в своем обзоре сообщил, что: "Подробная информация о фенотипе дает ключ к пониманию генетики человеческого метаболизма". Он также представил точные обоснования применения метаболической медицины в развитии фармакотерапии ожирения и связанных с ним нарушений обмена веществ. Необходимо разработать новые подходы к лечению ожирения на основе изучения метаболически взаимосвязанных рецепторов пептидных гормонов, включая глюкагонподобный пептид — 1 (GLP-1). Получены данные о том, что гармонизация индивидуальной активности отдельного рецептора, приводит к улучшению общего состояния метаболической активности. Профессор М. Н. Tschöp представил последние данные по таким пептидам, как GLP-1 и GIP (глюкозо зависимый инсулинотропный полипептид) и рецепторам глюкагона. Они показали высокую активность на моделях мышей при снижении веса тела и жировой массы путем снижения уровня глюкозы крови, холестерина и инсулина, а также увеличением фактора роста фибробластов 21 (FGF21) [25]. Синергетическое действие глюкагона для увеличения расхода энергии, действие GLP-1 для уменьшения потребления калорий и улучшения контроля глюкозы, и действие GIP для потенцирования эффекта инкретина, обещает успех в борьбе с ожирением. Более того,

лучшее понимание опосредованной роли центральной нервной системы в регулировании массы тела может открывать новые перспективы исследования, такие как комбинация GLP-1 с дексаматазоном, которая показала на животной модели регулирование анорексигенных сигналов, без off-target эффектов на тимус или изменений в эндогенной гипоталамо-гипофизарной оси активности. Комбинация GLP-1/T3 показала улучшение переработки липидов в печени, обратимость гиперхолестеринемии и атеросклероза у LDLR дефицитных мышей, а также улучшение термогенной активности в белой жировой ткани.

Erik Stroes (Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands), выделил новые подходы в таргетной терапии при лечении атеросклероза, целью которых является оптимизация профиля польза/риск. Эти разработки также подчеркивают необходимость перехода терапевтической парадигмы от «группы» на индивидуальный уровень, сосредоточив внимание на тяжести атеросклеротических проявлений. Достижения в области мультимодальной визуализации обеспечили основу для применения новых методов лечения, помогая проводить индивидуализированную терапию. Достижения в области изучения человеческих моноклональных антител к PCSK9 показали преимущество целевого подхода, особенно у лиц с плохим ответом на проводимую терапию и резистентностью к статинам. Изучаются новые методы коррекции повышенного уровня липопротеина(a). Проводится III фаза исследования с использованием анти-смыслового подхода в лечении амилоидной кардиомиопатии[26].

Профессор Daniel Gaudet (University of Montreal, Quebec, Canada) отметил сложный фенотип хиломикронемии, включающий в себя, как семейный синдром хиломикронемии, так и мультифакторную форму хиломикронемии. Хиломикронемия является фокусом для разработки новых лекарственных средств. Изучается подход с использованием антисмысловых олигонуклеотидов, направленных на apoCIII для обеспечения контроля заболевания. Это исследование также открыло возможности для изучения механизмов постпрандиального метаболизма, создавая цели для будущих терапевтических подходов.

В конгрессе приняли участие представители научного сообщества более пятидесяти стран. В том числе были представлены доклады ученых Новосибирска, Москвы, Томска, Тюмени и других городов, отражающие современные исследования в области атеросклероза в России.

Обзор подготовлен по материалам 84 конгресса EAS2016 и сайта <http://www.eas2016.kenes.com/>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
2. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S et al. Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints—A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Joint Publication: Eur Heart J*. 2016 Apr 26. pii: ehw152. [Epub ahead of print] and *Clin Chem*. 2016 May 27. pii: clinchem.2016.258897. [Epub ahead of print]
3. <http://www.eas2016.kenes.com/Documents/Opening%20Cermony%20Highlights.pdf>
4. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg H et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146-57.
5. Wang Y, McNutt MC, Banfi S et al. Hepatic ANGPTL3 regulates adipose tissue energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:11630-5.
6. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R et al. Exome Sequencing, ANGPTL3 Mutations, and Familial Combined Hypolipidemia. *N Engl J Med* 2010;363:2220-7.
7. Pisciotta L, Favari E, Magnolo L et al. Characterization of three kindreds with familial combined hypolipidemia caused by loss-of-function mutations of ANGPTL3. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:42-50.
8. Gusarova V, Alexa CA, Wang Y et al. ANGPTL3 blockade with a human monoclonal antibody reduces plasma lipids in dyslipidemic mice and monkeys. *J Lipid Res* 2015;56:1308-17.
9. Gaudet D, Gipe DA, Khoury É et al. Safety and efficacy of evinacumab, a monoclonal antibody to ANGPTL3, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single arm, open-label, proof of concept study. 84th EAS Congress, Innsbruck, Austria, May 29—June 1, 2016. P. 247.
10. Gaudet D, Saheb S, Bruckert E et al. A pilot study of MBX-8025 in the treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH). 84th EAS Congress, Innsbruck, Austria, May 29—June 1, 2016. P. 244.
11. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-50.
12. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in

- lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202-7.
13. World Health Organization. Obesity and overweight (2015). Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
 14. Fischer J, Lefèvre C, Morava E et al. The gene encoding adipose triglyceride lipase (PNPLA2) is mutated in neutral lipid storage disease with myopathy. *Nat Gen* 2007; 39:28-30.
 15. Bartlett A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *J Nat Rev Endocrinol* 2014;10:24-36.
 16. Chu AY, Workalemahu T, Paynter NP et al. Novel locus including FGF21 is associated with dietary macronutrient intake. *Hum Mol Genet* 2013;22:1895-902.
 17. Talukdar S, Owen BM, Song P et al. FGF21 regulates sweet and alcohol preference. *Cell Metab* 2016;23:344-9.
 18. Hunter DJ, Reddy KS. Noncommunicable diseases. *N Engl J Med* 2013;369:1336-43.
 19. Wen CP, Wu X. Stressing harms of physical inactivity to promote exercise. *Lancet* 2012;380:192-3.
 20. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
 21. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
 22. Gieger C, Geistlinger L, Altmaier E et al. Genetics meets metabolomics: a genome-wide association study of metabolite profiles in human serum. *PLoS Genet* 2008;4: e1000282.
 23. Altmaier E, Menni C, Heier M et al. The pharmacogenetic footprint of ACE inhibition: A population-based metabolomics study. *PLoS One* 2016;11: e0153163.
 24. Shin SY, Fauman EB, Petersen AK et al. An atlas of genetic influences on human blood metabolites. *Nat Genet* 2014;46:543-50.
 25. Finan B, Yang B, Ottaway N et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med* 2015;21:27-36.
 26. UPDATED: Ionis shares plunge as safety crisis deepens, GSK abandons PhIII. <https://www.fiercebiotech.com/ionis-reveals-safety-issues-two-phiii-studies-after-gsk-delays-a-trial>

**PRESENT VIEW ON THE PROBLEMS OF ATHEROSCLEROSIS: REVIEW
OF MATERIALS OF THE 84RD CONGRESS OF THE EUROPEAN
ATHEROSCLEROSIS SOCIETY
D.E Ivanoshchuk, E.V. Shakhtshneider**

The 84rd European Atherosclerosis Society (EAS) Congress was held in Innsbruck, Austria, 28 May-1 June 2016. The Congress program discussed the latest scientific data and clinical studies. Angiogenesis and vascular metabolism, familial hypercholesterolemia, obesity, lifestyle and cardiovascular diseases, personalized medicine were the main topics of the discussion. The review was prepared based on the EAS Congress 2016 materials and the website <http://www.eas2016.kenes.com/>.

Key words: atherosclerosis, lipid metabolism, familial hypercholesterolaemia, obesity, cardiovascular diseases

*Статья поступила 7 июля 2016 г.
Принята в печать 10 августа 2016 г.*