

УДК 616.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov634428>

Влияние ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 на выживаемость пациентов экстремального сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике

В.Б. Хоанг, В.В. Тыренко, О.В. Щербатюк, С.Г. Бологов, Н.Ю. Демьяненко

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Среди неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистые патологии занимают лидирующее место по количеству смертей в развитых странах, включая Россию. В клинической практике Российской Федерации применяют практически все современные методы и средства лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе инновационные гиполипидемические препараты, такие как ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 — алирокумаб и эволокумаб. Однако на данный момент нет полной информации о том, как эти препараты влияют на выживаемость пациентов, находящихся в группе экстремального сердечно-сосудистого риска, как во всем мире, так и в России. В связи с этим изучение данного вопроса является важной и актуальной задачей.

Цель — оценить эффективность и безопасность ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9, а также влияние этих препаратов на выживаемость у пациентов экстремального сердечно-сосудистого риска.

Материал и методы. В исследование включены 104 пациента экстремального сердечно-сосудистого риска и разделены на две группы: основную (53 человека) и контрольную (51 человек). В контрольной группе получали стандартную гиполипидемическую терапию статинами в максимальной переносимой дозе и/или эзетимибом, а в основной группе стандартная гиполипидемическая терапия дополнена препаратами ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9.

Выполнен анализ результатов лабораторных методов исследования в динамике, а также оценена частота побочных эффектов. Регистрировали все случаи сердечно-сосудистых событий, включая смерть. На основании полученных данных проведен анализ выживаемости и частоты больших сердечно-сосудистых событий.

Результаты. В основной группе через месяц после начала терапии ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 уровень липопротеинов низкой плотности у всех пациентов снизился более чем на 50 % от исходного значения. Целевого уровня липопротеинов низкой плотности достигли 42 из 53 наблюдаемых пациентов. Эти результаты оставались стабильными до конца исследования. За период применения ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 не зафиксированы случаи гепатотоксичности, миопатий или других местных побочных эффектов. В контрольной группе липидограмма пациентов не претерпела значимых изменений в ходе исследования. Кроме того, наблюдали больше случаев повторных сердечно-сосудистых событий, включая смерть от всех причин, у пациентов контрольной группы.

Заключение. В реальной клинической практике ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 продемонстрировали высокую эффективность и безопасность у пациентов экстремального сердечно-сосудистого риска. Благодаря применению этих препаратов удалось достичь целевых показателей уровня липопротеинов низкой плотности и повысить приверженность к лечению, что улучшило прогноз для пациентов данной категории.

Ключевые слова: ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9; ингибиторы PCSK9; экстремальный сердечно-сосудистый риск; выживаемость.

Как цитировать

Хоанг В.Б., Тыренко В.В., Щербатюк О.В., Бологов С.Г., Демьяненко Н.Ю. Влияние ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 на выживаемость пациентов экстремального сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2024. Т. 16. № 4. С. 35–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov634428>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov634428>

The effect of proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors on the survival of patients at extreme cardiovascular risk in real clinical practice

Van Bac Hoang, Vadim V. Tyrenko, Oksana V. Shcherbatyuk,
Sergei G. Bologov, Nikolai Yu. Demyanenko

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Among non-communicable diseases, cardiovascular diseases occupy a leading position in terms of mortality rate in developed countries, including Russia. In the clinical practice of the Russian Federation, almost all modern methods and means of treating patients with cardiovascular diseases are used. In particular, innovative lipid-lowering drugs are used, such as proprotein convertase inhibitors subtilisin/kexin type 9 — alirocumab and evolocumab. However, at the moment there is no complete information on how these drugs affect the survival of patients at extreme cardiovascular risk, both worldwide and in Russia. In this regard, the study of this issue is an important and urgent task.

AIM: To evaluate the efficacy and safety of proprotein convertase inhibitors subtilisin / kexin type 9 in patients at extreme cardiovascular risk. Also, to assess the effect of these drugs on the survival of patients of this category of cardiovascular risk.

MATERIAL AND METHODS: The study involved 104 patients at extreme cardiovascular risk. The patients were divided into two groups: the main group (53 people) and the control group (51 people). In the control group, the patients received standard lipid-lowering therapy: statin at the maximum tolerated dosage and/or ezetimibe, and in the main group, standard lipid-lowering therapy was supplemented with drugs of proprotein convertase inhibitors subtilisin/kexin type 9.

The results of laboratory research methods were analyzed in dynamics, and the frequency of side effects was evaluated. All cases of cardiovascular events, including mortality, were recorded. Based on the data obtained, we analyzed the survival rate and frequency of major cardiovascular events.

RESULTS: In the main group, month after starting therapy with proprotein convertase inhibitors subtilisin/kexin type 9, the level of low-density lipoproteins in all the patients decreased by more than 50% from the initial value. The target level of low-density lipoproteins was reached by 42 out of 53 observed patients. These results remained stable until the end of the study. No cases of hepatotoxicity, myopathy, or other local side effects were reported during the period of use of proprotein convertase inhibitors subtilisin/kexin type 9. In the control group, the lipidogram of patients did not change significantly during the study. In addition, there were more cases of recurrent cardiovascular events, including mortality, in the patients in the control group.

CONCLUSIONS: In real clinical practice, proprotein convertase inhibitors subtilisin / kexin type 9 has demonstrated high efficacy and safety in patients at extreme cardiovascular risk. Thanks to the use of these drugs, it was possible to achieve the target levels of low-density lipoproteins and increase patient's adherence to treatment. As a result, the prognosis for patients with an extreme risk of cardiovascular complications improved.

Keywords: proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors; PCSK9 inhibitors; extreme cardiovascular risk; survival.

To cite this article

Hoang VB, Tyrenko VV, Shcherbatyuk OV, Bologov SG, Demyanenko NYu. The effect of proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors on the survival of patients at extreme cardiovascular risk in real clinical practice. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2024;16(4):35–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov634428>

Received: 25.07.2024

Accepted: 07.08.2024

Published online: 11.12.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Во всем мире и в Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему занимают лидирующие позиции среди причин смертности населения [1]. Основным принципом первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является коррекция модифицируемых факторов риска, в том числе дислипидемии [2, 3]. По данным литературы, в России дислипидемия встречается чаще и характеризуется более высоким уровнем атерогенных фракций липидов, чем в других европейских странах [4–6]. Именно поэтому вопрос оптимизации терапевтических подходов, включая гиполипидемическую терапию, актуален для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [7].

Для борьбы с гиперлипидемией существует достаточно большой арсенал липидснижающих лекарственных препаратов. Однако в реальной клинической практике наиболее часто используют препараты из группы статинов [4, 8]. Этот факт обусловлен большей доказательной базой эффективности статинов у пациентов высоких градаций риска сердечно-сосудистых осложнений, их доступностью и возможностью получения по программам льготного лекарственного обеспечения. Следует также отметить, что комбинация статинов в максимальной индивидуальной переносимой дозе и эзетимиба позволяет достичь целевого значения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у большинства пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [9, 10]. Несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достижение целевого уровня ЛПНП менее 1,4 ммоль/л у значительной части больных развиваются повторные сердечно-сосудистые события в течение 2 лет, что привело к выделению категории пациентов экстремального сердечно-сосудистого риска. Целевое значение ЛПНП для этих пациентов составляет 1 ммоль/л и ниже. Для достижения этого значения к комбинированной схеме гиполипидемической терапии добавляют препараты таргетной терапии — ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), а именно алирокумаб и эволокумаб. Применение ингибиторов PCSK9 на протяжении достаточно длительного времени зарекомендовало себя как один из наиболее эффективных вариантов гиполипидемической терапии у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями. Следует подчеркнуть, что до 2022 г. в Российской Федерации ингибиторы PCSK9 преимущественно использовали у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Ввиду недавнего выделения новой категории риска — экстремального сердечно-сосудистого риска, а также установленного для нее «жесткого» целевого значения ЛПНП, применение ингибиторов PCSK9 у пациентов этой группы в Российской Федерации малоизучено.

Цель — оценить эффективность и безопасность ингибиторов PCSK9, а также влияние этих препаратов

на выживаемость у пациентов с экстремальным риском сердечно-сосудистых осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе клиники факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Критерии включения:

- два сердечно-сосудистых события и более (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, острая ишемия нижних конечностей, хирургические вмешательства в любом сосудистом бассейне) в течение 2 лет в период 2020–2023 гг., несмотря на получение оптимальной гиполипидемической терапии (статином и/или эзетимибом) и/или достижение уровня ЛПНП менее 1,4 ммоль/л;
- возраст 18 лет и старше;
- письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: отказ от участия, психические заболевания, беременность и грудное вскармливание, цирроз печени и хроническая болезнь почек V стадии.

В зависимости от получаемой гиполипидемической терапии (с ингибиторами PCSK9 или без них) пациенты распределены в две группы: основную или контрольную.

В ходе исследования всем пациентам выполняли:

- анализ крови на показатели липидного профиля [холестерин общий, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП, не-ЛПВП];
- анализ крови на биохимические показатели (аспартат-аминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, общий билирубин, глюкоза, креатинин);
- определение уровня гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом;
- оценка антропометрических показателей (массы тела, индекса массы тела);
- эхокардиография;
- анализ анамнестических данных, включая статус курения и семейный анамнез по атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям.

Все исходные данные, полученные на момент возникновения второго события, собраны путем ретроспективного анализа медицинских документов и опросов пациентов. Повторные данные получили в конце исследования или в период, когда пациент переставал в нем участвовать (например, в случае смерти, пропажи без вести, отказа от участия или прекращения приема препаратов). Кроме того, у основной группы пациентов дополнительно контролировали липидный профиль через месяц после начала терапии препаратами ингибиторов PCSK9.

Эффективность ингибиторов PCSK9 оценивали по степени достижения целевого уровня ЛПНП, а их безопасность — по динамике маркеров поражения печени, скелетных мышц и наличию аллергических реакций.

На основании результатов сравнительного анализа выживаемости между группами сделан вывод о влиянии препаратов ингибиторов PCSK9 на прогноз для пациентов экстремального риска сердечно-сосудистых осложнений.

Статистическая обработка данных произведена с использованием программных средств SPSS Statistic for Windows 11.0 (версия 25.0) и Microsoft Excel 2019.

Для определения нормальности распределения количественных показателей применяли критерий Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Для сравнения их значений использован непарный или парный t -критерий Стьюдента.

Если показатели не соответствовали нормальному распределению, они были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для сравнения их значений в динамике применяли непараметрические критерии.

Качественные показатели представлены в виде количества случаев и частоты их проявления в процентах. Статистическое различие между этими показателями проверено с использованием критерия χ^2 Пирсона или критерия Фишера.

Для оценки функции выживания использован метод Каплана – Мейера, статистическая значимость межгрупповых различий оценена при помощи лог-рангового теста (log-rank test).

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследовании приняли участие 104 пациента, разделенных на две группы: основную (53 человека) и контрольную (51 человек).

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по основным показателям, за исключением наличия подтвержденной гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Исходно она диагностирована у 6 пациентов основной группы, а в контрольной группе данной патологии не было ($p = 0,027$).

В табл. 1 приведены исходные характеристики пациентов.

Исходно статины назначали в индивидуальной переносимой дозе: аторвастатин — по 40–80 мг/сут, розувастатин — по 20–40 мг/сут. Всем пациентам также был назначен эзетимиб в дозе 10 мг/сут в дополнение к статинам. Несмотря на использование этой схемы лечения, большинство пациентов в основной и контрольной группах не достигли целевых уровней ЛПНП менее 1,4 ммоль/л. В основной группе таких пациентов было 51 (98,1 %), а в контрольной — 46 (90,2 %).

Медиана времени начала терапии ингибиторами PCSK9 у пациентов основной группы составила 5 мес. после последнего сердечно-сосудистого события. Пациенты получали алирокумаб в дозе 150 мг каждые 2 нед.

(48 человек) или эволокумаб в дозе 140 мг каждые 2 нед. (4 человека). Пациенты, изначально получавшие эволокумаб, через 8–13 мес. переведены на терапию алирокумабом. Изначально препараты ингибиторов PCSK9 добавляли к исходной схеме лечения, а затем по результатам контрольных измерений уровня ЛПНП кардиологи поликлиник корректировали схему лечения, отменяя эзетимиб и/или снижая дозу статинов. Коррекцию схемы лечения проводили только у пациентов со значительным снижением уровня ЛПНП к первому месяцу терапии алирокумабом — ниже 0,5–0,7 ммоль/л. Подробная характеристика окончательных схем гиполипидемической терапии пациентов основной группы представлена на рисунке.

В контрольной группе 3 человека дополнительно принимали фенофибрат в рамках комплексной гиполипидемической терапии. Остальные пациенты продолжали принимать исходные гиполипидемические препараты в максимальной переносимой дозе на протяжении всего исследования. Для лечения сопутствующих заболеваний все обследуемые получали необходимые препараты в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Согласно полученным данным у всех пациентов наблюдали статистически значимое снижение уровня триглицеридов.

В контрольной группе изменения уровней общего холестерина, липопротеинов высокой плотности и ЛПНП в течение всего периода наблюдения были статистически незначимы.

В группе пациентов, получавших терапию препаратами ингибиторов PCSK9, через месяц после начала лечения уровень ЛПНП снизился на $69,42 \pm 9,89$ % ($p < 0,001$). К концу исследования этот показатель значимо не изменился и составил $64,77 \pm 8,87$ %. Зафиксировано также статистически значимое повышение уровня ЛПВП у пациентов данной группы ($12,06 \pm 11,72$ %; $p < 0,001$). В общей сложности 79,3 % пациентов основной группы достигли целевого уровня ЛПНП менее 1,0 ммоль/л. Из них почти половина (45,3 %) смогли достичь этого уровня, принимая комбинацию ингибиторов PCSK9 и аторвастатина.

В течение всего периода наблюдения показатели трансаминаз у всех пациентов оставались в пределах нормы. Уровень мочевой кислоты, гликемический профиль и сократительная способность левого желудочка также существенно не изменились. Аллергических реакций и проявлений миопатии не наблюдали. Подробные данные о динамике лабораторных показателей представлены в табл. 2. Динамика липидограммы основной группы отражена в табл. 3.

В течение $27,4 \pm 7,8$ мес. после второго события в контрольной группе зарегистрировано больше случаев комбинированных повторных нефатальных сердечно-сосудистых событий, чем в основной группе (37,5 против 17,7 %; log-rank test: $p = 0,013$). Выживаемость пациентов в основной и контрольной группах составляла 96,7 и 64,6 % соответственно (log-rank test: $p = 0,037$). Причиной всех

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов
Table 1. Baseline patients' characteristics

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Уровень <i>p</i>
Пол мужской/женский, <i>n</i> (%)	36/17 (67,9/32,1)	38/13 (74,5/25,5)	0,459
Возраст, лет	63,4 ± 7,3	65,24 ± 9,97	0,288
Фракция выброса левого желудочка, %	52,6 ± 4,9	53,5 ± 4,44	0,337
ИМТ, кг/м ²	29,4 ± 4,5	28,6 ± 4,24	0,333
Курение, <i>n</i> (%)	11 (20,8)	12 (23,5)	0,733
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, <i>n</i> (%)	10 (18,9)	8 (15,7)	0,668
Множественные сердечно-сосудистые события в анамнезе (≥3), <i>n</i> (%)	18 (34,0)	14 (27,5)	0,472
Сопутствующая патология			
Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)	53 (100)	51 (100)	1,0
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	39 (73,6)	29 (56,9)	0,073
Атеросклероз артерий нижних конечностей, <i>n</i> (%)	9 (17)	7 (13,7)	0,646
Значимый атеросклероз брахицефальных артерий (стеноз ≥50 % по площади), <i>n</i> (%)	28 (52,8)	34 (66,7)	0,151
Мультифокальное атеросклеротическое поражение (≥2 артериальных бассейнов), <i>n</i> (%)	33 (62,3)	34 (64,7)	0,639
Онкологические заболевания, <i>n</i> (%)	2 (3,8)	5(9,8)	0,265
Хроническая обструктивная болезнь легких, <i>n</i> (%)	6 (11,3)	4 (7,8)	0,742
Бронхиальная астма, <i>n</i> (%)	3 (5,7)	0 (0,0)	0,243
Ожирение и избыточная масса тела, <i>n</i> (%)	45 (84,9)	42 (82,4)	0,582
• избыточная масса тела (ИМТ ≥25 и <30 кг/м ²), <i>n</i> (%)	21 (39,6)	23 (45,1)	
• ожирение I степени (ИМТ ≥30 и <35 кг/м ²), <i>n</i> (%)	19 (35,8)	14 (27,5)	
• ожирение II степени (ИМТ ≥35 и <40 кг/м ²), <i>n</i> (%)	3 (5,7)	5 (9,8)	
• ожирение III степени (ИМТ ≥40 кг/м ²), <i>n</i> (%)	2 (3,8)	0 (0,0)	
Хроническая сердечная недостаточность, <i>n</i> (%)	49 (92,5)	42 (82,4)	0,26
• фракция выброса ≥50 %, <i>n</i> (%)	35 (66)	36 (70,6)	
• фракция выброса ≥40 и <50 %, <i>n</i> (%)	13 (24,5)	6 (11,8)	
• фракция выброса <40 %, <i>n</i> (%)	1 (1,9)	0 (0,0)	
Железодефицитная анемия, <i>n</i> (%)	6 (11,3)	11 (21,6)	0,158
Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м ² (хроническая болезнь почек IIIa, IIIb и IV стадий), <i>n</i> (%)	10 (18,9)	12 (24)	0,525
Симптомный хронический коронарный синдром в анамнезе, <i>n</i> (%)	20 (37,7)	15 (29,4)	0,369
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	9 (17)	8 (15,7)	0,858
Гиперурикемия, <i>n</i> (%)	13 (24,5)	17 (33,3)	0,389
Подтвержденная гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, <i>n</i> (%)	6 (11,3)	0 (0,0)	0,027
Аутоиммунный тиреоидит, <i>n</i> (%)	4 (7,5)	3 (5,9)	1,0
Непереносимость статинов, <i>n</i> (%)	7 (13,2)	2 (3,9)	0,161

Примечания. ИМТ — индекс массы тела.

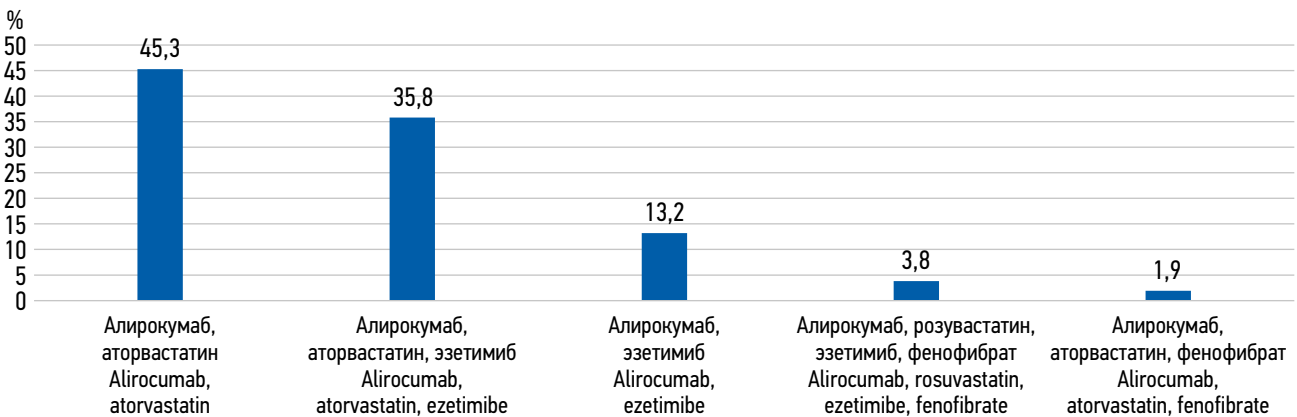


Рисунок. Характеристика окончательных схем гиполипидемической терапии у пациентов основной группы
Figure. Characteristics of the final schemes of lipid-lowering therapy in the patients of the main group

Таблица 2. Динамика лабораторных данных в ходе исследования
Table 2. Dynamics of laboratory data during the study

Показатель	Основная группа				Контрольная группа					
	исходное значение (1)	значение в конце исследования (2)	снижение/увеличение значения, % (3)	P_{1-2}	исходное значение (4)	значение в конце исследования (5)	снижение/увеличение значения, % (6)	P_{4-5}	P_{3-6}	
Общий холестерин, ммоль/л	4,56 ± 0,86	2,9 ± 0,43	-35,57 ± 6,91	<0,001	4,28 ± 0,96	4,15 ± 0,85	1,3 (-15,53-11,45)	0,3	<0,001	
Триглицериды, ммоль/л	1,98 ± 0,9	1,74 ± 0,73	-10,88 ± 8,2	<0,001	1,41 (1,08-2,0)	1,41 ± 0,57	-4,47 ± 30,52	0,005	0,967	
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,1 (0,98-1,3)	1,25 ± 0,22	12,06 ± 11,72	<0,001	1,17 ± 0,27	1,22 (1,0-1,45)	10,51 ± 21,82	0,098	0,251	
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,5 ± 0,65	0,85 ± 0,26	-64,77 ± 8,87	<0,001	2,41 ± 0,83	2,29 ± 0,75	-0,45 (-20,23-26,22)	0,255	<0,001	
Мочевая кислота, ммоль/л	342,66 ± 102,71	326,53 ± 92,15	-0,44 (-8,32-5,34)	0,069	358,46 ± 96,31	356,69 ± 97,37	-2,59 (-6,84-8,76)	0,756	0,738	
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	75,35 ± 18,68	72,94 ± 17,04	-3,56 ± 6,31	0,002	79,86 ± 19,39	74,43 ± 20,97	-4,36 (-12,33-2,1)	<0,001	<0,001	
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,9 (5,4-8,6)	6,9 (5,55-8,2)	-3,94 ± 14,49	0,032	5,8 (5,1-6,9)	5,7 (5-6,8)	-3,92 (-7,46,1-5,66)	0,139	0,215	
Индекс массы тела, кг/м ²	29,43 ± 4,49	29,73 ± 4,86	-0,67 (-2,06-0,65)	0,061	28,6 ± 4,24	28,93 ± 4,2	-0,96 (-2,59-0,37)	0,086	0,691	
Гликированный гемоглобин, %	6,7 (6,1-7,7)	6,7 (6-7,65)	-1,72 (-4,53-3,83)	0,418	6,7 ± 0,77	6,84 ± 0,91	2,38 ± 10,81	0,371	0,135	
Фракция выброса левого желудочка сердца, %	52,57 ± 4,89	54 (50-58,5)	2,56 (-4,04-9,98)	0,02	53,47 ± 4,39	55,33 ± 6,95	1,96 (-1,92-6,67)	0,039	0,256	
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	23 (18,5-31)	23,76 ± 8,99	-3,92 ± 24,46	0,104	20,1 (17-28)	20 (17-30)	2,1 ± 23,06	0,692	0,372	
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л	24,35 ± 8,73	22,42 ± 7,41	-8,57 (-22,07-0)	0,036	21 (15,6-28,8)	19 (16-27)	0,68 ± 32,54	0,435	0,518	
Общий билирубин, ммоль/л	10,79 ± 2,97	10,28 ± 2,43	-6,67 (-14,84-9,55)	0,124	9 (8-11)	9 (7-11,1)	-5,8 (-12,94-9,09)	0,142	0,320	

Таблица 3. Динамика липидограммы основной группы на фоне терапии ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9
Table 3. Dynamics of the lipidogram of the main group during therapy with proprotein convertase inhibitors subtilisin / kexin type 9

Показатель	Исходное значение (1)	Значение через месяц после начала приема препаратов (2)	Значение в конце исследования (3)	Снижение/увеличение исходного значения через месяц, %	Снижение/увеличение исходного значения в конце исследования, %	P_{1-2}	P_{2-3}
Общий холестерин, ммоль/л	4,58 ± 0,86	2,8 ± 0,53	2,9 ± 0,43	-37,2 (от -42,5 до -33,96)	-35,57 ± 6,91	<0,001	0,003
Триглицериды, ммоль/л	1,89 ± 0,9	1,66 ± 0,71	1,74 ± 0,73	-3,91 (от -6,65 до -1,38)	-10,88 ± 8,2	<0,001	<0,001
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,1 (0,98-1,3)	1,29 (1,16-1,43)	1,29 (1,15-1,44)	11,38 ± 12,85	12,06 ± 11,72	<0,001	0,065
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,5 ± 0,65	0,78 ± 0,36	0,85 ± 0,26	-69,42 ± 9,89	-64,77 ± 8,87	<0,001	0,021

случаев смерти были острые состояния, связанные с патологиями сердечно-сосудистой системы: декомпенсация хронической сердечной недостаточности и повторный инфаркт миокарда.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты экстремального сердечно-сосудистого риска являются самой уязвимой категорией среди всех больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Коррекция факторов риска у данной категории больных является важной задачей кардиологов и терапевтов всех звеньев системы здравоохранения. По результатам настоящего исследования на фоне стандартной гиполипидемической терапии (статином и/или эзетимибом) практически у всех исследуемых достижение целевого значения ЛПНП не получено, что обусловлено наличием следующих факторов: у 100 % больных выявлена гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа присутствует у 65,4 %, гиперурикемия — у 28,8 %, ожирение и избыточная масса тела — у 83,7 %. Необходимо также учитывать низкую приверженность пациентов к статинотерапии и отсутствие настороженности врачей в отношении гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии [11].

Усиление гиполипидемической терапии препаратами ингибиторов PCSK9 у исследуемых позволило добиться снижения уровня ЛПНП до значения 1 ммоль/л и менее у 79,3 % пациентов к концу первого месяца терапии. Этот показатель не изменился в конце исследования, что свидетельствует о быстрой и стабильности эффектов ингибиторов PCSK9. Представленные результаты соответствуют современным концепциям липидологии: «чем ниже, тем лучше», «чем быстрее, тем лучше» и «чем дольше, тем лучше».

Отсутствие достижения целевого показателя липидного профиля на фоне комбинированной гиполипидемической терапии с ингибиторами PCSK9 у оставшихся пациентов основной группы, по-видимому, обусловлено наличием сложной коморбидной патологии, снижением приверженности к традиционной гиполипидемической терапии в связи с получением современного метода лечения и несоблюдением немедикаментозных гиполипидемических мероприятий (снижения массы тела, гиполипидемической диеты, физической активности, отказа от курения и алкоголя).

В клинической практике принята тактика деинтенсификации гиполипидемической терапии в виде отмены эзетимиба и уменьшения дозы препаратов статинов при достижении очень низких значений ЛПНП на фоне комбинированной терапии с ингибиторами PCSK9. Несмотря на убедительные доказательства концепции «чем ниже, тем лучше», пациенты с уровнем ЛПНП меньше 0,7 ммоль/л показывают практически такой же исход, как и пациенты со значениями ЛПНП в пределах 0,8–1,0 ммоль/л. В настоящем исследовании проведена деинтенсификация

гиполипидемической терапии через месяц после начала получения ингибиторов PCSK9 у 24 пациентов. Уровни ЛПНП у них оставались в пределах целевых значений до конца наблюдения после коррекции схемы терапии.

По данным клинических и лабораторных исследований, в динамике на фоне PCSK9-таргетной терапии ухудшений функции печени, почек и признаков миопатии, а также аллергических реакций не отмечено. Представленные результаты по профилю безопасности ингибиторов PCSK9 совпадают с данными мировых и отечественных источников литературы [12–17].

В настоящее время достоверной информации о краткосрочной и отдаленной выживаемости пациентов, отнесенных к группе экстремального риска сердечно-сосудистых осложнений, не найдено. Доступны лишь ограниченные сведения о выживаемости пациентов с повторным инфарктом миокарда. По данным регистра РИМИС (Регистр Инфаркта Миокарда Сосудистого центра), за период наблюдения 71 мес. (медиана) после индексного события умерли 64,1 % (25 из 39) пациентов, перенесших повторный инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST [18].

В настоящем исследовании за пациентами экстремального риска сердечно-сосудистых осложнений наблюдали в течение $27,4 \pm 7,8$ мес. Общая выживаемость в этот период составила 80,7 %. Выявлено, что применение ингибиторов PCSK9 положительно влияет на выживаемость пациентов по сравнению контрольным показателем (log-rank test: $p = 0,037$). Это позволяет сделать вывод о том, что использование ингибиторов PCSK9 может улучшить прогноз для пациентов с экстремальным риском сердечно-сосудистых осложнений.

Обращал на себя внимание тот факт, что несмотря на достижение уровня ЛПНП ниже 1 ммоль/л, у 5 пациентов наблюдали повторные сердечно-сосудистые события. Более детальный анализ показал, что при всех предпринятых мерах по коррекции метаболического синдрома за весь период наблюдения гликемический профиль и индекс массы тела оставались неизменными. Это может косвенно указывать на то, что эти пациенты не следовали рекомендациям врачей по здоровому образу жизни и другим немедикаментозным методам коррекции метаболического синдрома.

Настоящее исследование — обсервационное и не включает рандомизацию пациентов. Такой открытый характер исследования является одним из его ограничений. Полученные результаты дополняют информацию о влиянии препаратов ингибиторов PCSK9 на выживаемость пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Эта категория пациентов относительно нова в клинической практике. Кроме того, результаты исследования обогатили понимание клиницистов о смертности пациентов с высоким риском в реальной клинической практике.

В исследовании ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) для демонстрации

различий в выживаемости было обследовано около 18 000 пациентов в течение 2,8 года [19, 20]. В настоящем исследовании наблюдали положительное влияние ингибиторов PCSK9 на выживаемость когорты из 104 пациентов в течение 27 мес. Это может быть обусловлено несколькими нижеуказанными факторами.

1. Пациенты в настоящем исследовании относятся к высокому сердечно-сосудистому риску.
2. В ODYSSEY OUTCOMES средний возраст пациентов составил 58,5 года, что меньше среднего возраста пациентов в настоящем исследовании (63,4 года для основной группы). Абсолютная польза увеличивается с повышением возраста [19].
3. Доза алирокумаба, применяемая в ODYSSEY OUTCOMES, у большинства пациентов составляла 75 мг каждые 2 нед. [20], а в настоящем исследовании применяли ингибиторы PCSK9 в максимальных дозах (эволокумаб по 140 мг или алирокумаб по 150 мг каждые 2 нед.).
4. В конце периода наблюдения в настоящем исследовании удалось достичь среднего уровня ЛПНП до 0,85 ммоль/л, что значительно ниже среднего значения ЛПНП в ODYSSEY OUTCOMES.
5. Заранее зная о получении дорогостоящих препаратов, пациенты становятся более приверженными к другим видам медикаментозной терапии по сопутствующим патологиям, что также влияет на их выживаемость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование ингибиторов PCSK9 у пациентов с экстремальным риском сердечно-сосудистых осложнений доказало свою эффективность и безопасность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шарапова О.В., Кича Д.И., Герасимова Л.И., и др. Картографический анализ показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения населения Российской Федерации (2010–2019 гг.) // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022. Т. 11, № 1. С. 56–68. EDN: ZUQVNA doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-56-68
2. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28, № 5. С. 250–297. EDN: YVZOWJ doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
3. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 201–250. EDN: THCMQS doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076
4. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А., и др. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т. 22, № 58. С. 92–104. EDN: DGYJLA doi: 10.15829/1728-8800-2023-3791
5. Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование

Добавление ингибиторов PCSK9 в состав комплексной терапии по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов экстремального сердечно-сосудистого риска не только помогает достичь целевого уровня ЛПНП, но и улучшает долгосрочный прогноз.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (№ 274 от 23.01.2023).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All the authors have made an equal contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article as well as read and approved the final version before its publication.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Kirov Military Medical Academy (No. 274 dated 23.01.2023).

(ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № 5. С. 48–57. EDN: EZUGUW doi: 10.15829/1728-8800-2022-3246

6. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 5. С. 143–152. EDN: ZPGROP doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007

7. Visseren F.L.J., Mach F., Smulderst Y.M., и др. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 7. С. 191–288. EDN: VQDN1K doi: 10.15829/1560-4071-2022-5155

8. Лохмачева А.В., Фоминых С.Г., Трубина Л.В., Сихвардт И.Э. Оценка мирового и национального рынка гиполипидемических средств: ретроспектива и инновации // Сибирский научный медицинский журнал. 2023. Т. 43, № 4. С. 23–43. EDN: JIQUMC doi: 10.18699/SSMJ20230403

9. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // N Engl J Med. 2015. Vol. 372, N 25. P. 2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489

10. Fleg J.L., Mete M., Howard B.V., et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: The SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial // *J Am Coll Cardiol*. 2008. Vol. 52, N 25. P. 2198–2205. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.031
11. Рожков Д.Е., Тыренко В.В., Никитин А.Э. Проблема достижения целевых концентраций холестерина липопротеидов низкой плотности в реальной клинической практике: данные анкетирования врачей различных специальностей // *Терапия*. 2021. Т. 7, № 6. С. 62–71. EDN: QOEQDA doi: 10.18565/therapy.2021.6.62-71
12. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Park J.G., et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial // *Lancet*. 2017. Vol. 390, N 10106. P. 1962–1971. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0
13. Murphy S.A., Pedersen T.R., Gaciong Z.A., et al. Effect of the PCSK9 inhibitor evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: A prespecified analysis from the FOURIER trial // *JAMA Cardiol*. 2019. Vol. 4, N 7. P. 613–619. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0886
14. Guedeney P., Giustino G., Sorrentino S., et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur Heart J*. 2022. Vol. 43, N 7. P. 17–e25. doi: 10.1093/eurheartj/ehz430
15. Никитин А.Э., Аверин Е.Е., Рожков Д.Е., и др. Опыт применения алирокумаба для достижения целевых уровней холестерина

- липопротеинов низкой плотности у пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020. Т. 16, № 1. С. 33–39. EDN: FIXDSY doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-06
16. Zimmerman A., O'Donoghue M.L., Ran X., et al. Long-term neurocognitive safety of LDL-C lowering with evolocumab: open-label extension data from FOURIER // *Circulation*. 2023. Vol. 148, N Suppl_1. P. A14714. doi: 10.1161/circ.148.suppl_1.14714
17. Gencer B., Mach F., Guo J., et al. Cognition after lowering LDL-cholesterol with evolocumab // *J Am Coll Cardiol*. 2020. Vol. 75, N 18. P. 2283–2293. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.039
18. Марцевич С.Ю., Афонина О.С., Загребельный А.В., и др. Сравнительная оценка отдаленной выживаемости пациентов, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда. Данные регистра РИМИС // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024. Т. 23, № 5. С. 25–33. EDN: NVMOXY doi: 10.15829/1728-8800-2024-4001
19. Карпов Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018. Т. 14, № 6. С. 922–934. EDN: VTJAMW doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934
20. Sinnaeve P.R., Schwartz G.G., Wojdyla D.M., et al. Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis // *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41, N 24. P. 2248–2258. doi: 10.1093/eurheartj/ehz809

REFERENCES

1. Sharapova OV, Kicha DI, Gerasimova LI, et al. Map analysis of morbidity and mortality from blood circulatory system diseases of the population of the Russian federation (2010–2019). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1):56–68. EDN: ZUQVNA doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-56-68
2. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):250–297. EDN: YVZOWJ doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
3. Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, et al. 2020 clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–250. EDN: THCMQS doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076
4. Drapkina OM, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(S8):92–104. EDN: DGYJLA doi: 10.15829/1728-8800-2023-3791
5. Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):48–57. EDN: EZUGUW doi: 10.15829/1728-8800-2022-3246
6. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):143–152. EDN: ZPGROP doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulderst YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):191–288. EDN: VQDNIK doi: 10.15829/1560-4071-2022-5155
8. Lokhmacheva AV, Fominykh SG, Trubina LV, Sikhvardt IE. Assessment of the global and national market for lipid modifying agents: retrospective and innovation. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;43(4):23–43. EDN: JIQUMC doi: 10.18699/SSMJ20230403
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
10. Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: The SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2198–2205. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.031
11. Rozhkov DE, Tyrenko VV, Nikitin AE. The problem of achieving the target concentrations of low-density lipoproteins cholesterol in real clinical practice: the data of the survey of doctors of different specialties. *Therapy*. 2021;7(6):62–71. EDN: QOEQDA doi: 10.18565/therapy.2021.6.62-71
12. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962–1971. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0
13. Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, et al. Effect of the PCSK9 inhibitor evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: A prespecified analysis from the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4(7):613–619. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0886
14. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis

of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2022;43(7):e17–e25. doi: 10.1093/eurheartj/ehz430

15. Nikitin AE, Averin EE, Rozhkov DE, et al. Alirocumab administration experience to achieve low density lipoprotein cholesterol target levels in secondary prevention of cardiovascular disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):33–39. EDN: FIXDSY doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-06

16. Zimmerman A, O'Donoghue ML, Ran X, et al. Long-term neurocognitive safety of LDL-C lowering with evolocumab: open-label extension data from FOURIER. *Circulation*. 2023;148(Suppl_1):A14714. doi: 10.1161/circ.148.suppl_1.14714

17. Gencer B, Mach F, Guo J, et al. Cognition after lowering LDL-cholesterol with evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2283–2293. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.039

18. Martsevich SYu, Afonina OS, Zagrebelnyy AV, et al. Comparative assessment of long-term survival of patients after primary and recurrent myocardial infarction: a data from the RIMIS registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):25–33. EDN: NVMOXY doi: 10.15829/1728-8800-2024-4001

19. Karpov YA. The Role of PCSK9 inhibitors in the improvement of outcomes in patients after acute coronary syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES trial. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):922–934. EDN: VTJAMW doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934

20. Sinnaeve PR, Schwartz GG, Wojdyla DM, et al. Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2248–2258. doi: 10.1093/eurheartj/ehz809

ОБ АВТОРАХ

* Ван Бак Хоанг;

адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: 0009-0000-3510-7463;
eLibrary SPIN: 2709-8178;
e-mail: Hoangbac46b@gmail.com

Вадим Витальевич Тыренко, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-0470-1109;
Library SPIN: 3022-5038;
e-mail: vadim_tyrenko@mail.ru

Оксана Витальевна Щербатюк, канд. мед. наук;

ORCID: 0009-0002-8678-4653;
e-mail: oshcherbatyuk@mail.ru

Сергей Генрихович Бологов, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-4045-7315;
e-mail: bologovs1@inbox.ru

Николай Юрьевич Демьяненко,

канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-8393-0048;
eLibrary SPIN: 4350-7831;
e-mail: demnic2702@rambler.ru

AUTHORS INFO

* Van Bac Hoang, MD;

address: 6 Akademika Lebedeva St.,
Saint Petersburg, 194044, Russia;
ORCID: 0009-0000-3510-7463;
eLibrary SPIN: 2709-8178;
e-mail: Hoangbac46b@gmail.com

Vadim V. Tyrenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-0470-1109;
Library SPIN: 3022-5038;
e-mail: vadim_tyrenko@mail.ru

Oksana V. Shcherbatyuk, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0009-0002-8678-4653;
e-mail: oshcherbatyuk@mail.ru

Sergei G. Bologov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-4045-7315;
e-mail: bologovs1@inbox.ru

Nikolai Yu. Demyanenko, MD, Cand. Sci. (Medicine),

Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-8393-0048;
eLibrary SPIN: 4350-7831;
e-mail: demnic2702@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author